

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1961

N° 54

Contribution à l'étude
bio-chimique de l'Anémie
de Blackfan-Diamond
à propos d'un cas particulier

THESE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22 MARS 1961

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

TRAPET-LALLE Madeleine

NÉE LE 27 SEPTEMBRE 1931

A VILLY-LE-MOUTIERS (CÔTE-D'OR)

Imprimerie F. MASSEBEUF, 10, Rue Monge, DIJON

1961

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1961

N°

Contribution à l'étude
bio-chimique de l'Anémie
de Blackfan-Diamond
à propos d'un cas particulier

THESE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22 MARS 1961

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

TRAPET-LALLE Madeleine

NÉE LE 27 SEPTEMBRE 1931

A VILLY-LE-MOUTIERS (CÔTE-D'OR)

Imprimerie F. MASSEBEUF, 10, Rue Monge, DIJON

1961

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Personnel de la Faculté

M. J. LEPINE : Doyen honoraire
M. H. HERMANN : Doyen, Correspondant de l'Institut
M. M. LEVRAT : Assesseur

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, CADE, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND,
MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

PROFESSEURS

MM.
HERMANN
CIBERT
PONTHUS
(dét. à Beyrouth)
DECHAUME
ROCHET
CHAMBON
WERTHEIMER
PAUPERT-RAVAULT
FROMENT
CROIZAT
ENSELME
MALLET-GUY
GUILLEMINET

REVOL
POLLOSSON
PIGEAUD
BOURRET
LEVRAT
SOHIER
DUCLOS
BERNHEIM
JOURDAN
NETIEN
BERTRAND
BADINAND
DREVON
ROCHE
COUDERT
MOUNIER-KUHN
PAUFIQUE
THIERS

BRUN
CREYSSEL Jean
DARGENT
GUICHARD
GIRARD Paul
LATARJET
PEYCELON
GIRARD Marcel
VACHON
GALY
KEHL
PAPILLON
X...
X...

Physiologie.
Clinique Urologique.
Physique biologique.
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale.
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.
Chimie organique et toxicologie.
Clinique chirurgicale B.
Clinique médicale B.
Clinique et prophylaxie cardio-vasculaire.
Clinique médicale C.
Chimie biologique et médicale.
Clinique chirurgicale A.
Clinique de chirurgie orthopédique et de chirurgie
infantile.
Pharmacie galénique et matière médicale.
Clinique gynécologique.
Clinique obstétricale.
Médecine du travail.
Clinique médicale A.
Hygiène et action sanitaire et sociale.
Clinique stomatologique.
Clinique médicale infantile et hygiène du 1^{er} âge.
Biologie médicale et pharmacodynamie.
Botanique et cryptogamie.
Clinique chirurgicale C.
Chimie analytique pharmaceutique.
Pharmacie et pharmacologie.
Médecine légale et déontologie.
Parasitologie et pathologie exotique.
Clinique oto-rhino-laryngologique.
Clinique ophtalmologique.
Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allerge-
logie.
Clinique de pneumo-ptisiologie.
Clinique traumatologique des membres.
Cancérologie.
Anatomie pathologique.
Pathologie générale et expérimentale.
Anatomie.
Pathologie chirurgicale.
Thérapeutique.
Pathologie médicale.
Physio-pathologie des voies respiratoires.
Histologie.
Radiologie.
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.
Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie soc.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

M.	
BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine.
DORCHE	Technologie pharmaceutique.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

MM.	
BANSSILLON	Obstétrique.
ROMAN	Parasitologie.
BERTOYE	Bactériologie.
CIER J.-François	Physiologie.
CHATONNET	Physiologie.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	
FEROLDI Jacques	Anatomie pathologique.
CREYSSEL Roger	Chimie biologique et médicale.
DUROUX Emile	Anatomie.
BRETTE René	Thérapeutique.
DUMONT Louis-Prosper	Histologie.
THIVOLET Jean	Hygiène.
GARIN Jean-Paul	Parasitologie.
MORET Robert	Physique.
ODDOUX Lucien	Botanique et cryptogamie.

AGREGES EN EXERCICE

MM.		
LECUIRE	Chargé d'enseignement	Neuro-chirurgie.
GONIN André	—	Cardiologie.
MATTHIEU Jacques	—	Ostétrique.
MARION Joseph	—	Orthopédie.
PONT Maurice	Chargé d'enseignement	Propédeutique médicale.
VIGNON Georges	—	Pathologie médicale.
REVOL Louis	—	Pathologie médicale.
JAUBERT DE BEAUJEU	—	Pathologie chirurgicale.
TRAEGER Jules	—	Médecine générale.
GUILLEMIN Georges	—	Pathologie chirurgicale.
BURTHIAULT René	—	Obstétrique.
FRANCOIS René	—	Pédiatrie, Puériculture.
GUINET Paul	—	Médecine générale.
SAUTOT Jean	—	Pathologie chirurgicale.
MARION Pierre	—	Chirurgie générale.
MICHAUD Pierre	—	Chirurgie générale.
MONNET Paul	—	Maladies infectieuses.
GIGNOUX Marcel	—	O.R.L.
FREIDEL Charles	—	Stomatologie.
PLAUCHU Marcel	—	Médecine générale.
DEVIC Michel	Chargé d'enseignement	Pathologie médicale.
COLIN Marcel	—	Médecine légale.
GUYOTAT Jean	—	Neurologie.
DUMONT Martial	—	Obstétrique.
DURAND Louis-Noël	—	Urologie.
FRANCILLON Jacques	—	Chirurgie générale.
DESPIERRES Charles	—	Médecine générale.
DE MOURGUES Georges	—	Chirurgie générale.
SAUBIER Eugène	—	Chirurgie générale.
COLOMB Daniel	—	Dermatologie.
TOLOT François	—	Médecine du travail.
SCHOTT Bernard	—	Neurologie, Psychiatrie.
BONAMOUR Georges	—	Ophtalmologie.

A MES PARENTS,

Faible témoignage de ma profonde gratitude.

A MON MARI,

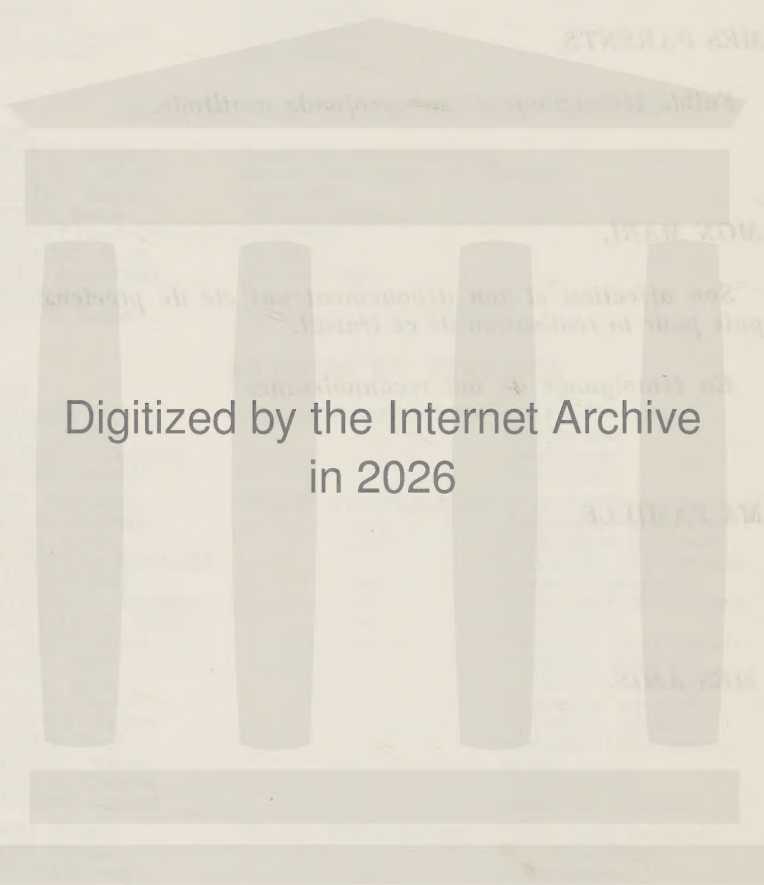
Son affection et son dévouement ont été de précieux appuis pour la réalisation de ce travail.

En témoignage de ma reconnaissance.

A MA FAMILLE,

A MES AMIS.

Je dédie ce travail.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur CROIZAT.

*En témoignage de reconnaissance et de
profond respect pour le grand hon-
neur qu'il nous a fait en acceptant
la Présidence de notre Jury de
Thèse.*

A nos Juges,

Monsieur le Professeur agrégé L. REVOL.

*Il a très aimablement accepté de juger
cette Thèse et nous lui en exprimons
notre respectueuse gratitude.*

Monsieur le Professeur agrégé JEANNIN.

*Nous le remercions de siéger aujour-
d'hui parmi nos Juges et nous le
prions d'être assuré de notre recon-
naissance.*

Monsieur le Professeur agrégé F. BERROD.

*Nous sommes heureux de le voir siéger,
aujourd'hui, parmi nos Juges. Il nous
a toujours accueilli avec bienveil-
lance et nous a guidé dans la réali-
sation de ce travail.*

*Nous avons bénéficié de ses travaux et
de son esprit de recherche.*

*Qu'il soit assuré de notre profonde gra-
titude et de notre respectueux
dévouement.*

A Monsieur le Professeur agrégé F. CABANNE.

*En témoignage de vive gratitude pour le
concours apporté à l'élaboration de
ce travail.*

A Monsieur le Docteur DEVANT.

*En témoignage de reconnaissance pour
la contribution qu'il a bien voulu
apporter à notre travail.*

A Monsieur le Docteur L. SENDRA.

*Il nous a orienté vers la réalisation
d'examens biochimiques. Nous l'en
remercions vivement.*

A nos Maîtres de l'Hôpital de Dijon.

*Aux Professeurs de l'Ecole de Médecine et de Pharmacie
de Dijon.*

*Avec tous nos remerciements pour l'en-
seignement qu'ils nous ont donné.*

A Mademoiselle Marie-Noëlle DURY,

*Assistante à l'Ecole de Médecine et de Pharmacie
de Dijon.*

*Dont les recherches persévérantes et
consciencieuses ont contribué à la
réalisation de la partie biochimique
de cette étude. Avec nos remercie-
ments, qu'elle accepte le témoignage
de notre sincère reconnaissance.*

INTRODUCTION

Depuis une quinzaine d'années, les hémopathies infantiles ont bénéficié des progrès réalisés dans le domaine de la biochimie. C'est ainsi que les hémoglobinoses, les anémies par carence (B 12, B 6, acide folique), ont vu leur étude se développer considérablement.

Néanmoins de nombreux problèmes demeurent encore à élucider, parmi lesquels se situe celui de l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND.

Cette anémie, caractérisée par une erythropénie pure, isolée sans signe de régénérescence (reticulocytopénie) avec atteinte médullaire portant uniquement sur la lignée erythroblastique, a été associée à un trouble métabolique.

ALTMAN-MILLER, en 1953, ont mis en évidence un trouble métabolique du tryptophane, caractérisé par l'excrétion urinaire d'acide anthranilique, sans parvenir à expliquer la relation existant entre ce trouble et la coexistence de l'anémie.

Cette anémie est particulièrement remarquable par sa rareté, par le doute émis sur les quelques cas où une évolution favorable est rapportée, par les problèmes soulevés par son association avec un trouble métabolique.

Dans ces conditions, il nous a paru intéressant d'observer un cas d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND, et nous nous proposons d'effectuer une étude du double point de vue clinique et biochimique.

La nature du présent travail porte sur :

1° Développement de l'observation du cas d'anémie BLACKFAN-DIAMOND, dont nous avons suivi l'évolution ;

2° Discussion clinique portant sur l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND en général et sur notre cas particulier ;

3° Commentaires biochimiques sur les travaux effectués concernant un trouble dans le métabolisme du tryptophane.

CHAPITRE PREMIER

Observation

L'enfant Frédéric C... est né à terme le 2 septembre 1959, après un accouchement normal : poids à la naissance : 4 kilos.

Ses parents sont en bonne santé, non consanguins ; le père est âgé de 28 ans, la mère est âgée de 25 ans au moment de la naissance. A la même date, un frère, âgé de 3 ans, a un état de santé satisfaisant.

Allaité au sein jusqu'au 16 octobre 1959, c'est-à-dire pendant un mois et demi, l'enfant prend du poids régulièrement pendant cinq semaines, et a un comportement normal.

Il paraît pâle cependant, dès la naissance, mais ce fait n'inspire aucune inquiétude à l'entourage.

Le 17 octobre 1959, il est examiné par le docteur REMONAY, de Champlitte, pour les troubles suivants : cris après la tétée, vomissements espacés sans horaire fixe, poids stationnaire depuis huit jours.

L'examen pratiqué est négatif, mais une pâleur intense des téguments commande dans l'immédiat un bilan hématologique ; celui-ci révèle un état anémique très accentué :

Globules rouges	780.000
Globules blancs.	7.500
Polynucléaires neutrophiles	24 %
Polynucléaires éosinophiles	4 %
Polynucléaires basophiles	0 %
Grands lymphocytes	46 %
Petits lymphocytes.	6 %

Hémoglobine : 15 % ; valeur globulaire : 1.

Diamètre moyen : 7,2 ; pas d'érythroblastes, pas de mégalo-blastes, pas d'anisocytose.

Aucun phénomène hémorragique n'a été constaté ; l'enfant n'a pas présenté d'ictère.

Le docteur REMONAY demande l'hospitalisation d'urgence du petit malade en clinique médicale infantile, service de Meur le Professeur Jeannin.

Premier séjour : 17 octobre 1959 au 20 juin 1960.

A l'entrée, l'examen montre un enfant âgé de un mois et demi, pesant 5 kgs 140, avec un teint cireux ; les muqueuses sont très pâles, les conjonctives non subictériques ; les veines superficielles sont très apparentes au niveau des zones fronto-temporales. Il n'y a aucune trace de Purpura. On n'observe aucune manifestation buccopharyngée.

Il n'y a pas d'hypertrophie du foie et de la rate, les ganglions ne sont pas perceptibles. On ne décèle pas de localisation douloureuse au niveau du squelette, l'examen pulmonaire est normal, à l'auscultation cardiaque on perçoit un souffle anémique dans toute l'aire précordiale.

L'examen du système nerveux ne révèle rien d'anormal.

La température est à 37°2, les selles conservent une couleur normale, les urines sont claires. L'enfant paraît normal dans ses manifestations psychiques.

En somme, à l'examen, tout se résume en une pâleur extrême avec souffle cardiaque anémique.

Les examens complémentaires effectués à l'arrivée montrent :

Globules rouges : 760.000 ;

Globules blancs : 9.800 ;

Temps de saignement : 1 min. 1/2 ;

Temps de coagulation : 5 min. sur lame.

L'interne de garde institue le traitement suivant :

Vit. B 12 (per os) : 100 gammas pendant onze jours ;

Pénicilline : 500.000 unités pendant onze jours ;

Oxygène par intermittence dans la journée ;

Transfusion 100 cc. du groupe O Rh — à passer en vingt-quatre heures.

L'enfant est alimenté au lait de femme pendant deux jours, puis mis progressivement au Pélargon : 6 tétées de 140 à 17 %.

Le 19 octobre, la numération globulaire :

2.860.000 globules rouges ;

60 % taux d'hémoglobine ;

1,05 valeur globulaire.

La seconde transfusion a été suivie d'un clocher thermique à 38°6 avec état subfébrile pendant trois jours. Le taux des hématies se maintient entre 2.300.000 et 2.800.000 jusqu'au 30 octobre. A cette date, le poids est de 5 kgs 400. L'enfant a pris 280 grammes en treize jours. Il a présenté toutefois deux vomissements.

On retient la progression constante de l'éosinophilie sanguine : 3, 7, 12, 13, 21 % du 17 au 30 octobre.

Le 28 octobre, arrêt du traitement institué à l'entrée. A reçu pendant 11 jours : 500.000 unités de pénicilline.

Vit. B. 12.

215 cc. de sang.

31 octobre : Bilirubine totale, 1 mg. ‰ ; directe : 0 ; indirecte : 1 mg. ‰.

3 novembre : un examen des selles pratiqué n'a décelé la présence d'aucuns kystes, œufs ou parasites.

17 novembre : le groupe sanguin de l'enfant a pu enfin être réalisé ainsi que celui des parents :

Frédéric G... O C D e Rh +

Mère. O C D e Rh +

Père O C D e Rh +

L'enfant est actuellement légèrement recoloré, apyrétique, s'alimente bien. Il est laissé sans traitement, ayant reçu seulement une injection I M de 15 cc. de sang, le 9 novembre.

La numération globulaire se maintient entre 2 300 000 et 2 800 000 globules rouges jusqu'au 20 novembre, ou elle rechute à 1 800 000 globules rouges.

Un second traitement est commencé le 1^{er} décembre. Il comporte :

Docemine : deux fois 5 gouttes (soit 15 mg) par jour pendant 36 jours ;

Gluconate ferreux : deux comprimés par jour pendant dix-huit jours.

Le 2 décembre il est complété par l'injection I.M. de :
Cortisone : 25 mg $\times$ 2 par jour pendant quinze jours.

On poursuit les transfusions 20 cc et 40 cc les 7 et 9 décembre. Le taux des hématies demeure peu élevé, entre 1 400 000 et 1 600 000. Le taux d'hémoglobine oscille entre 20 % et 33 %, la valeur globulaire entre 0,68 et 0,97. L'enfant perd du poids. Le 15 décembre, pèse 5 kgs 700 et est âgé de 2 mois 1/2.

14 décembre : arrêt de la Cortisone (50 mg. par jour).

15 décembre : il reçoit 15 unités d'A.C.T.H.

17 décembre : une transfusion de 35 cc de sang est effectuée et suivie par une amélioration passagère avec 2 500 000 gr notée le 20 décembre.

Mais le 23 décembre, rechute nouvelle avec 1 800 000 globules rouges ; avec anisocytose, anisochromie, poïkilocytose.

Un second traitement par la cortisone est tenté le 23 décembre, à la dose de 25 mg par jour en injection intramusculaire, pendant quinze jours, jusqu'au 6 janvier. Il est suivi par une injection de 25 unités d'ACTH, le 7 janvier. Il est associé à la prise de 250 mg de vitascorbol par jour. La docemine est poursuivie sans interruption à la dose de 10 gouttes par jour.

L'enfant est subfébrile, avec une température oscillant entre 37°2 et 38°. Malgré le traitement cortisonique et une transfusion de 35 cc de sang le 4 janvier, l'état anémique s'accroît, la numération globulaire descend de 1 800 000 globules rouges le 24 décembre à 1 000 000 le 9 janvier 1960.

Le 6 janvier 1960 arrêt du traitement par la cortisone.

Le 12 janvier 1960, le traitement antianémique habituel est repris — docemine 10 gouttes, gluconate ferreux 2 comprimés — après un arrêt de cinq jours.

Le mois de janvier est caractérisé par un état infectieux se manifestant par des clochers thermiques à 38°, 38°4, les 12 et 13 janvier ; les 20 et 21 janvier, une rhinopharyngite est traitée par 500 000 unités de pénicilline par jour pendant six jours ; du 27 janvier au 2 février, une bronchite est traitée par rovamycine (2 suppositoires à 500 mg par jour pendant neuf jours), ozothine, aérosols ;

des troubles digestifs accompagnent ces affections : vomissements répétés, décoloration des selles le 24 janvier.

Le 28 janvier, un examen coprologique montre toujours l'absence de kystes, œufs et parasites.

L'enfant est fatigué, très pâle, perd du poids ; il pèse 5 kgs 800 le 2 février, il a perdu 400 grammes en vingt jours, soit depuis le 11 janvier.

Le 28 janvier, le taux des hématies est descendu à 1 020 000, le taux d'hémoglobine est 20 % avec valeur globulaire à 0,98. A partir du 3 février, l'enfant est apyrétique, les vomissements cessent.

Le 4 février, un traitement par le cortancyl est commencé à la dose de 8 mg par jour pendant quinze jours, la docémine est poursuivie.

Or, malgré deux transfusions de 40 cc les 9 et 15 février, la déglobulisation s'accroît : 1 050 000 globules rouges le 5, 780 000 le 8, 720 000 le 16 février 1960.

Le 22 février, a un nouvel épisode fébrile ; la température oscille entre 37°4 et 39°.

Il reçoit 1 000 000 d'unités de pénicilline par jour pendant sept jours, puis 500 000 unités pendant quinze jours. Du 7 au 13 mars, l'enfant présente un second épisode bronchitique ; il perd du poids. Malgré trois transfusions de 10, 20 et 30 cc les 24, 26 février et 5 mars, la numération globulaire se maintient au dessous de 1 000 000 de globules rouges.

Le 30 mars, il est à nouveau fébrile avec température désarticulée, clochers à 39° les 4, 9 et 10 avril, se maintenant entre 39° et 40° les 15, 16 et 17 avril. La cause de cette pyrexie demeure inexpliquée. Sans examen bactériologique préalable, l'enfant est traité par pénicilline et terramycine (30 cg par jour du 4 au 10 avril). Le chiffre des hématies est voisin de 1 000 000 ; les leucocytes oscillent entre 7 000 et 9 000.

Une première tentative de traitement par le Bécilan est effectuée à la dose quotidienne de 250 mg pendant cinq jours, du 30 mars au 5 avril, puis 100 mg du 5 avril au 15 avril. On ne constate aucune remontée globulaire.

Un deuxième essai est entrepris le 20 avril à la dose quotidienne de 100 mg pendant vingt jours, associé à 5 mg

de Cortancyl par jour et à l'Extencilline — 600 000 unités par semaine. Cette thérapeutique ne provoque aucune amélioration sur le plan hématologique.

Le Cortancyl est poursuivi à doses décroissantes, 3 mg du 6 au 11 mai, 2 mg du 11 mai au 8 juin, 1 mg du 9 au 19 juin, associé à l'Extencilline.

Malgré les transfusions de 40 cc effectuées les 7, 14 et 20 mai, le chiffre des hématies ne dépasse pas 1 100 000.

Le 20 mai, l'état anémique est toujours marqué par une extrême pâleur, à l'auscultation cardiaque, le souffle anémique est entendu dans toute l'aire précordiale, à l'auscultation des jugulaires on perçoit un souffle anémique très accentué. Le foie et la rate demeurent de volume normal. L'enfant a deux incisives inférieures. Il s'alimente bien. Il est âgé actuellement de huit mois.

Le 28 mai, il présente une brusque poussée thermique à 40° qui persiste pendant trois jours, et est suivie par un fébricule à 38° pendant onze jours. Une poussée dentaire est notée au niveau de l'incisive droite. Il n'a pas de vomissements, mais les selles sont fréquentes (huit par jour pendant deux jours) et de coloration verte. L'aspect de l'enfant est très médiocre et nécessite pendant deux jours une perfusion avec Sérum salé, Sérum glucosé, Hydrocortisone. Un régime avec Arobon est institué. A partir du 10 juin, soit douze jours après le début des troubles, une amélioration se manifeste, il est apyrétique, il reprend du poids.

Le 20 juin, l'enfant est âgé de 9 mois 1/2, pèse 6 gs 460, a une taille de 70 cm. Il frappe toujours par sa pâleur intense, il n'a pas d'hypertrophie des organes hématopoïétiques.

Le chiffre des hématies, très bas lors de son hospitalisation le 17 octobre 1959 — 720 000 globules rouges — s'est élevé, après les transfusions effectuées au cours des trois premiers mois pour atteindre 2 400 000 à 2 600 000 globules rouges, puis se maintient aux environs de 1 000 000 globules rouges malgré l'hémothérapie continue.

Le médullogramme pratiqué le 2 juin, montre une hypoplasie extrême de la lignée erythroblastique.

Il a reçu depuis le 17 octobre 1959, pendant une période de huit mois, 975 cc de sang en 28 transfusions.

L'enfant quitte le service pour rejoindre sa famille et reviendra régulièrement pour examens et transfusions.

Troisième séjour : 20 juillet 1960 au 26 août 1960.

L'enfant entre dans le service pour bilan ; il est fatigué avec fébricule à 38°, a des vomissements les 28, 29 et 30 juillet. Un examen O R L révèle la présence de sang des deux côtés.

Le taux des hématies est très bas, 950 000 globules rouges le 20 juillet, 500 000 le 8 août avec 11 % d'hémoglobine, valeur globulaire 0,90.

Le 12 août, il reçoit à nouveau du Cortancyl : 4 mg par jour pendant quinze jours, jusqu'au 26 août.

Les 19 et 25 août, il subit deux transfusions de 40 cc de sang et quitte le service le 26 août avec un chiffre d'hématies atteignant 1 600 000 globules rouges.

Quatrième séjour : 4 septembre 1960 au 8 septembre 1960. ..

Pendant ce court séjour, l'enfant reçoit sa 33^e transfusion (30 cc) tentant de corriger la rechute avec 800 000 globules rouges constatée à l'entrée.

L'examen de contrôle montre :

1 000 000 globules rouges ;

11 000 globules blancs ;

400 000 plaquettes ;

19 % d'hémoglobine ;

0,95 valeur globulaire.

L'enfant est âgé de 1 an ; il pèse 6,840 kgs. Il ne se tient pas assis dans son berceau. Il paraît s'éveiller un peu et sourit à l'entourage ; il ne parle pas.

Il a actuellement six incisives. La pâleur demeure intense. A l'auscultation cardiaque, le souffle systolique est nettement audible.

Une radiographie du thorax met en évidence l'augmentation de volume du cœur.

On ne constate pas d'hypertrophie des organes hématopoïétiques.

Mais l'examen révèle d'importants signes de rachitisme : fontanelle largement ouverte avec ramollissement des bords osseux, chapelet costal, nouures au niveau des poignets. Ces signes cliniques sont confirmés radiologiquement : au niveau des quatre membres, bourrelet épiphysaire épais avec incurvation en cupule de la limite inférieure, aspect frangé, flou de l'extrémité osseuse.

Un traitement avec calcium : 2 gr et Sterogyl 15 est instauré.

Cinquième séjour : 17 septembre 1960 au 27 septembre 1960.

Après la semaine habituelle passée à domicile, l'enfant nous est ramené très pâle, pyrétique à 38°6 ; la température cède après une transfusion de 40 cc pratiquée le 19 septembre 1960.

Sixième séjour : 5 octobre 1960 au 17 octobre 1960.

Ce séjour est caractérisé par un état fébrile constant avec clochers thermiques à 39° et 40° les 7 et 8 octobre. L'auscultation pulmonaire et la radiographie pulmonaire ne décèlent aucune lésion.

La pénicilline est ordonnée pendant six jours (500 000 unités par jour) associée à 3 mgr de cortancyl par jour.

Le 17 octobre, à la suite de trois transfusions de 40 cc, le chiffre des hématies abaissé à 970 000 à l'entrée, s'élève à 1 200 000 avec un taux d'hémoglobine à 20 %, une valeur globulaire 0,80.

* * *

Septième séjour : 25 octobre 1960 au 10 novembre 1960.

Le bilan effectué à l'entrée montre le maintien du chiffre des hématies à 1 200 000.

Deux transfusions sont cependant réalisées, 40 cc les 25 et 28 octobre, et suivies par un clocher thermique à 39°6. Puis du 1^{er} au 5 novembre, un nouvel épisode fébrile cède à un traitement par extencilline, 200 000 U par jour pendant six jours.

Le 10 novembre, l'enfant quitte le service avec une numération globulaire marquant 1 500 000 globules rou-

ges. Il a reçu sa 40^e transfusion ; la dose globale de sang reçu est 1,400 litre.

Il faut noter le volume de sang plus important injecté chaque mois depuis juillet 1960 nécessaire à un maintien du chiffre des hématies aux environs de 1 million.

Huitième séjour : 18 novembre 1960.

L'enfant est très pâle, asthénique, pyrétique à 39°4 sans cause apparente. La numération globulaire est basse avec 810 000 hématies, taux d'hémoglobine à 16 %, valeur globulaire 1. Deux transfusions de 40 cc sont effectuées les 19 et 22 novembre, le taux des hématies s'élève à 1 350 000 le 24 novembre. La température qui était devenue normale après deux jours d'hospitalisation, sans traitement, marque un nouveau clocher à 40 ° le 26 novembre.

Le 19 novembre, le traitement par le cortancyl est repris à la dose quotidienne de 3 mg. Il sera poursuivi pendant plusieurs mois. Jusqu'au 19 novembre, l'enfant a reçu la dose globale de 260 mmg de Cortancyl.

Le mois de décembre est caractérisé par un état fébrile avec température entre 38° et 39°, clocher thermique à 40° le 28 décembre, marquant la fin de cette pyrexie demeurée inexpliquée.

130 cc de sang ont été transfusés en trois fois ; la numération globulaire marque une diminution du nombre des globules rouges : 1 500 000 le 5 décembre 1960, 1 100 000 le 27 décembre 1960.

En janvier, malgré une dose globale de 175 cc de sang reçue en quatre transfusions, l'enfant demeure très pâle, subfébrile à 38°, 38°4 et le taux des hématies descend à 960 000 le 28 janvier, avec un taux d'hémoglobine à 20 %, une valeur globulaire à 1,1.

Au cours du mois de février, l'enfant présente une broncho-pneumonie avec signes fonctionnels importants. Pendant six jours, la température oscille entre 38 ° et 40° ; l'enfant est placé sous oxygène et un traitement est institué avec pénicilline, streptomycine, rovamycine, coramine, droséra.

Il vomit, perd du poids, l'état général est très altéré. Pendant deux jours, il est subcomateux. Puis la température revient lentement à la normale, l'enfant est à nouveau conscient et s'alimente dans de bonnes conditions.

9 février : Cytochimie des urines. ..

— Albumine : 0,05 grs ;

— Glucose : 0 ;

— Acétone : 0 ;

— Corps cétoniques : 0 ;

— Très rares cellules épithéliales, rares leucocytes plus ou moins altérés ; très rares hématies ; absence de cristaux et de cylindres.

Trois transfusions de 40 cc, 50 cc et 40 cc sont effectuées les 11, 21 et 29 février.

Le traitement par le Cortancyl (3 mg par jour) est poursuivi jusqu'au 29 février, date à laquelle une injection de 25 unités d'A.C.T.H. est pratiquée (100^e jour de traitement par 3 mgs de Cortancyl).

Le taux des hématies demeure très bas, se maintenant entre 1 000 000 et 900 000 le 25 février 1960 avec taux d'hémoglobine à 20 %, valeur globulaire 0,97.

L'enfant est âgé de 18 mois. Il pèse 7 kgs 300 ; il se tient assis mais ne peut y parvenir seul. Il ne se tient pas debout.

Il s'intéresse à l'entourage, sourit facilement, s'amuse avec ses jouets, il ne parle pas.

Il a ses incisives médianes, latérales et ses premières molaires.

Sa pâleur a paru encore s'accroître au cours des derniers mois ; les muqueuses sont très décolorées, les ongles sont blafards sans autre anomalie. Les veines sont très apparentes au niveau des zones fronto-temporales : le foie et la rate sont de volume normal. Le cœur est augmenté de volume cliniquement et radiologiquement. Les radiographies du squelette montrent la persistance des signes de rachitisme.

EXAMENS BIOLOGIQUES

Au cours de cette longue évolution, divers examens biologiques ont été effectués :

1° *Electrophorèse des protides sanguins* (octobre 1960) :

Albumine, 50 ;

Globulines : alpha 1 : 2,7	Gamma : 6,2
: alpha 2 : 21,4	$R = \frac{A}{G} = 1$
: Bêta : 19,7	

2° *Fer serique* (5 novembre 1960) :

273 gammas ‰ ;

280 gammas ‰ (2 février 1960).

3° *Etude de l'hémoglobine* (5 novembre 1960) :

Examen effectué par M. le docteur DEVANT, médecin hématologiste.

Etude de la résistance de l'hémoglobine à la dénaturation alcaline :

— Témoin adulte, 18% ;

— Témoin sang du cordon, 66 % ;

— Malade, 13 % ;

après une minute de dénaturation.

En somme : hémoglobine de type adulte.

Une électrophorèse sur papier n'a rien montré de particulier car les trois hémoglobines impriment à la même allure.

4° *Recherche d'agglutinine anormale*, docteur DEVANT (10 novembre 1960) :

a) *Recherche d'agglutinine irrégulière* :

— En milieu albumineux : négative ;

— Par Coombs indirect : négative ;

— Sur globules rouges trypsinisés : négative.

b) *Recherche de Leuco-agglutinine* : ..

Après incubation de une heure et demie à 37° : négative.

Conclusion°: l'enfant ne présente actuellement aucune réaction aux transfusions qui ont toujours été iso-groupes.

5° 5 mars 1961, docteur DEVANT : ..

a) *Recherche d'anticorps irréguliers* :

— Avec globules rouges O Rh +, Coombs indirect : négatif ;

— Avec globules rouges O Rh +, trypsinisés : négatif.

b) *Recherche de leuco-agglutinine* : négative.

6° *Bilan phospho-calcique* (novembre 1960) :

— Calcémie : 80 mg ;

— Phosphorémie : 33 mg ;

— Phosphatases : alcalines, 8 unités (BODANSKY).

..

Examens effectués

par Monsieur le Professeur agrégé F. BERROD

Etude du métabolisme des amino-acides

1° *Chromatographie.*

Pas d'amino-acidurie anormale selon la technique préconisée par WACHSTEIN et GUDAITIS.

2° *Epreuve de charge au tryptophane.*

Consiste en l'ingestion de 4 g de L-Tryptophane ; les urines sont recueillies pendant les vingt-quatre heures précédant l'administration du produit (urine témoin) et pendant les dix-huit heures suivant la prise du tryptophane. Il n'y a pas d'excrétion exagérée d'acide xanthurénique.

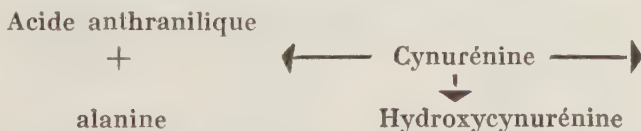
Nous indiquerons, dans la discussion biochimique qui fera l'objet d'un prochain chapitre, comment et pourquoi

à partir d'un tel résultat, on peut conclure à une absence de carence en pyridoxine.

A Recherche de l'acide anthranilique.*

Enfin, nous avons voulu contrôler les affirmations de ALTMANN-MILLER, puis de FONTAN et de ses collaborateurs, selon lesquelles l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND s'accompagne d'un trouble du métabolisme de cet animo-acide.

Cette perturbation porte essentiellement sur une accumulation de cynurénine qui, au lieu de se transformer en hydroxycynurénine est métabolisée, d'une façon anormale, en acide anthranilique selon le schéma suivant :



Cela a été vérifié et dosé, d'une part par des méthodes chromatographiques, d'autre part par une technique originale que nous avons mise au point sous la direction du Professeur agrégé F. BERROD, et qui fera l'objet d'une communication consacrée spécialement à l'étude analytique de ce problème.

Les résultats suivants ont été relevés :

1° Sur le malade avant traitement, sans E.C.T. : vérification de la présence d'acide anthranilique : 8 mg par litre ;

2° Sur le malade après E.C.T., sans traitement, l'excrétion urinaire d'acide anthranilique est augmentée : > 40 mg par litre ;

3° Après traitement à la vitamine B 2 sans E.C.T. une disparition de l'excrétion urinaire d'acide anthranilique est constatée.

Nous confirmons ainsi les observations des premiers auteurs, ALTMANN-MILLER ayant constaté de tels résultats au cours de l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND.

Dans la discussion des résultats biologiques, nous tenterons de donner une interprétation pathogénique de ces résultats.

En résumé : nous rapportons l'observation d'un nourrisson suivi pendant dix-sept mois pour une anémie intense normochrome, normocytaire, sans signes de régénération périphérique, découverte à l'âge de six semaines. L'étude du myélogramme montre une atteinte élective de la lignée rouge avec diminution importante et disparition des éléments de la série erythroblastique.

Les signes cliniques se résument en une pâleur intense avec souffle cardiaque anémique ; un rachitisme important est associé à un retard staturopondéral et psychomoteur.

Un traitement par les hormones cortico-surrénales effectué en deux cures courtes s'est soldé par un échec.

Les transfusions sanguines répétées (2 litres de sang en 50 transfusions) maintiennent un taux d'hématies voisin de 1 000 000.

Nous avons réalisé une série d'examens biochimiques afin de vérifier un trouble associé du métabolisme du tryptophane. Nous l'avons mis en évidence sous forme d'acide anthranilique. Nous interpréterons ces résultats dans le chapitre réservé à la discussion biochimique.

. . .

MYELOGRAMMES

2 DECEMBRE 1959

Hémocytoblastes.	0,0 %
Myéloblastes	0,5 %
Promyélocytes neutrophiles	1
Myélocytes neutrophiles	5
Métamyélocytes neutrophiles	10,5
Métamyélocytes éosinophiles :	1
Polynucléaires neutrophiles	40,5
Polynucléaires éosinophiles	3,5
Prolymphocytes	1
Lymphocytes	28
Monocytes	0,5
Proerythroblastes	0,5
Erythroblastes basophiles	0,5
Erythroblastes polychromatophiles.	1
Mégacaryocytes : présence.	

Conclusion : hypoplasie extrême de la lignée érythroblastique portant sur tous les éléments de cette lignée, avec quasi absence de régénération marquant apparemment une évolution vers l'aplasie érythroblastique.

2 JUILLET 1960

Hémocytoblastes.	0,0 %
Myéloblastes	1 %
Promyélocytes neutrophiles	1,5
Promyélocytes éosinophiles	0
Myélocytes neutrophiles	14,5
Myélocytes éosinophiles	3,5
Metamyélocytes neutrophiles	12,5
Métamyélocytes éosinophiles	1,5
Polynucléaires neutrophiles	43
Polynucléaires éosinophiles	1,5
Polynucléaires basophiles	0
Lymphocytes	10
Proerythroblastes	0,0
Erythroblastes basophiles	0,0
Erythroblastes polychromatophiles.	0,5
Erythroblastes orthochromatiques.	0,0

Conclusion : disparition à peu près totale de la lignée érythroblastique, sans signe de régénération de cette lignée, étant donné qu'il n'a pas été vu d'hémocytoblastes dans les étalements.

7 DECEMBRE 1960

Promyélocytes neutrophiles	0,0 %
Myélocytes	15
Myélocytes éosinophiles	5
Métamyélocytes	5
Polynucléaires neutrophiles	32
Polynucléaires éosinophiles	5
Lymphocytes	36
Mononucléaires	5

Conclusion : les étalements se caractérisent par l'absence d'érythroblastes (*Voir photographie*).

Myelogramme
effectué par Monsieur le Docteur DEVANT

5 MARS 1961

Hémocytoblastes.	1
Myéloblastes	4
Promyélocytes	2
Myélocytes	16
Métamyélocytes	20,5
Polynucléaires neutrophiles ..	25
Myélocytes éosinophiles	2,5
Polynucléaires éosinophiles....	7
Polynucléaires basophiles	1
Lymphocytes	11,5
Monocytes	7,5
Plasmocytes	1,5
Erythroblastes basophiles	0
Erythroblastes polychromatophi- les.	0
Erythroblastes orthochromati- ques.	0

Conclusions

On ne retrouve pas, à première vue, d'éléments de la lignée rouge, cependant on voit d'assez nombreux noyaux nus picnotiques, parfois avec un petit fragment de cytoplasme déchiqueté et qu'il faut admettre comme étant des *cellules rouges nucléées de type ferriprive*.

De même on retrouve quelques cellules jeunes que l'on mettrait volontiers parmi les érythroblastes mais de morphologie anormale.

Coloration de PERLS : . .

Dans ce myélogramme on retrouve quelques cellules de type réticulaire bourrées de granulations bleues, sans doute de fer.

EXAMENS SANGUINS DES PARENTS

G... Josette (mère)

Le 20 novembre 1959.

Globules rouges	4 900 000
Globules blancs	7 000
Taux d'hémoglobine	100 %
Valeur globulaire	1,02
Hématocrite.	44 %
Plaquettes	320 000
Polynucléaires neutrophiles	53 %
Lymphocytes	46 %
Monocytes	1

G... (père)

29 novembre 1959.

Globules rouges	5 200 000
Globules blancs	8 000
Monocytes.	1
Polynucléaires neutrophiles	74 %
Polynucléaires éosinophiles	4 %
Lymphocytes	20 %
Monocytes	2 %
Taux d'hémoglobine	105 %
Valeur globulaire	1
Hématocrite	47 %

Enfant G... (frère)

21 décembre 1959.

Globules rouges	4 800 000
Globules blancs	9 900
Polynucléaires neutrophiles	36,5 %
Polynucléaires éosinophiles	6 %
Polynucléaires basophiles	1,5 %
Lymphocytes petits	25 %
Lymphocytes grands	21 %
Taux d'hémoglobine	92 %
Valeur globulaire	0,95 %
Hématies : pas d'anomalie notable ; pas d'érythroblastes.	
Diamètre moyen	7,2

CHAPITRE II

Discussion clinique

Cette anémie précoce, profonde, normochrome isolée sans signe de régénérescence et avec altérations de l'érythropoïèse correspond à l'anémie hypoplastique individualisée par BLACKFAN-DIAMOND en 1938. Les deux premiers cas paraissent avoir été étudiés par H. JOSEPHS en 1936. Depuis cette date, une cinquantaine d'observations ont été publiées en France et à l'étranger. Elles décrivent une histoire clinique de type assez constant.

I. — CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES.

Les nourrissons des deux sexes sont également touchés. Le début est précoce ; le plus fréquemment une pâleur extrême retient l'attention au cours des premiers mois de la vie ; elle s'installe en quelques jours et est d'emblée intense, ou existe dès la naissance et s'accroît progressivement.

Plus rarement elle est observée après l'âge de un an : JEUNE, en 1952, voit pour la première fois un malade âgé de deux ans et demi. De même, les débuts très précoces sont assez exceptionnels : KOLHBRV rapporte un cas examiné le deuxième jour après la naissance, VERGER et LÉGER ont vu un petit malade à la troisième semaine.

Ces faits, joints à la constatation d'une pâleur néonatale, ont entraîné les auteurs à attribuer à l'affection une nature congénitale.

La pâleur de notre malade a frappé le docteur R... lors d'un examen pratiqué à la sixième semaine ; les parents affirment que l'enfant n'a jamais été coloré.

Cette hémopathie survient habituellement sans cause particulière. Il faut cependant noter son apparition au cours ou au décours d'un épisode infectieux, les jeunes malades ayant reçu antibiotiques ou sulfamides : rougeole chez un nourrisson de JEUNE, puis de GASSER, stomatite chez un malade de MARTONI et PALESI, rhinopharyngite traînante et otite pour JEUNE, traitées par chloromycétine, auréomycine, pénicilline, streptomycine, elcosine.

Compte tenu de ces données, la question se pose de savoir si l'on doit invoquer une cause médicamenteuse et rapprocher cette anémie des anémies aplastiques d'origine toxique. Or les aplasies médullaires d'origine médicamenteuse sont classiquement globales, ou tout au moins, atteignent les trois lignées avec une plus ou moins grande intensité.

Mais notre malade n'a reçu aucune substance réputée capable de déclencher ces aplasies médullaires ; les seules manifestations cliniques accompagnant l'extrême pâleur ont été un état d'agitation avec cris après la tétée, quelques vomissements et un arrêt de la prise de poids depuis huit jours.

. . .

En second lieu, on peut invoquer la prématurité, ou tout au moins, la notion de poids de naissance inférieur à la moyenne remarquée par certains cliniciens. JEUNE rapporte le cas d'un nourrisson né au terme de huit mois pesant 1.800 grammes. FONTAN et VERGER signalent un poids de 2 kilos chez un enfant né au terme de huit mois et demi. Pour d'autres, les poids oscillent entre 2 kilos et 2 kgs 500.

Dans notre cas personnel ce problème ne se pose pas, car l'enfant est né à terme avec le poids de 4 kilos.

. . .

Le troisième élément étiologique possible est celui d'un régime défectueux, ce qui tendrait à placer la maladie de BLACKFAN et DIAMOND dans le cadre d'une anémie dysnutritionnelle. Or, nombreux enfants ont reçu le lait maternel ; d'ailleurs l'alimentation ne paraît pas être en cause, car même lorsqu'un régime fantaisiste est mis en évidence, une bonne réalimentation ultérieure ne parvient pas à rétablir la situation.

Pour notre malade, l'allaitement maternel paraît avoir été effectué dans de bonnes conditions (nous connaissons seulement la teneur en matières grasses du lait de la mère, 55 grs par litre).

II. — SIGNES CLINIQUES.

La pâleur est le symptôme dominant et pendant longtemps l'unique symptôme. Les organes hématopoïétiques sont normaux.

Cependant, avant tout traitement, BLACKFAN et DIAMOND, PEAT, REVOL ont observé une hypertrophie hépatique ; une splénomégalie isolée a été signalée dans trois observations ; LELONG et JOSEPHS, puis FONTAN et VERGER ont remarqué une hépato-splénomégalie ayant regressé spontanément.

Le seul symptôme noté à l'examen de notre malade est la pâleur intense des téguments — blanc de linge — avec décoloration des muqueuses sans subiclére des conjonctives. Il n'y a pas d'hypertrophie des organes hématopoïétiques ; pas de signes d'hémorragie.

III. — SIGNES HEMATOLOGIQUES.

Un bilan hématologique est effectué. L'érythropénie est intense et des chiffres de 800.000 à 1.000.000 d'hématies sont de constatation habituelle.

Le taux d'hémoglobine s'abaisse en général proportionnellement à celui des hématies.

Il s'agit d'une anémie sensiblement normochrome. Cependant il existe, dans certains cas, une nette tendance à l'hypochromie, ce fait ferait suspecter à JEUNE un trouble de la fonction martiale.

La morphologie des globules rouges est normale. Toutefois LELONG, dans une observation publiée en 1951, décrit une anémie nettement macrocytaire avec diamètre moyen de 9,5 microns ; FONTAN, en 1959, note une macrocytose à 9,5 microns non précisée par une courbe de PRICE-JONES. Cette particularité est signalée par Jean BERNARD, qui indique un diamètre moyen de 8,5 microns.

Une sphérocytose est mise en évidence par JEUNE tandis que LELONG remarque une anisocytose.

* *

Le premier examen pratiqué chez notre malade rapporte un taux d'hématies à 780 000. Le taux d'hémoglobine pratiqué par photomètre atteint 15 %, la valeur globulaire est 1, le diamètre moyen des globules rouges est 7,2, une anisocytose est signalée. Pendant la durée de l'évolution, le taux des hématies se maintient entre 800 000 et 2 000 000 de globules rouges. La valeur globulaire oscille entre 0,75 et 1,05. Les réticulocytes sont totalement absents.

* *

On pourrait être orienté vers une anémie hémolytique, mais on ne trouve pas les témoins habituels de l'hémolyse.

La bilirubine est normale, d'ailleurs l'absence de signes de régénérescence — réticulocytes, normoblastes — constitue un des caractères dominants et est le signe le plus constant de ce type d'anémie. Les réticulocytes sont considérablement diminués et souvent même complètement absents.

Exceptionnellement K. TADA et T. KUDO, en 1958, signalent une crise réticulocytaire spontanée atteignant 8 %, tandis qu'à l'admission le taux des réticulocytes était inférieur à 1 % pour disparaître ensuite. On ne trouve aucun érythroblaste dans le sang, toutefois, d'une manière isolée, la malade de JEUNE en présente un taux de 5 % et CATHIE en aurait compté jusqu'à 1.200 par mm. cube.

Il est possible que, dans certains cas, ainsi que semblent en témoigner Carl SMITH en 1949, et plus tard MOODY, l'isoimmunisation maternelle ait pour conséquences l'épuisement de la moelle et son aplasie (isoimmunisation A - O pour SMITH).

L'étude des groupes sanguins apporte dans notre observation les renseignements suivants :

Mère. O C D e Rh +

Enfant O C D e Rh +

Il ne s'agit donc pas d'une anémie hémolytique par auto-immunisation ou par conflit immunologique foeto-maternel.

De même l'étude de l'hémoglobine, nous montrant l'absence d'hémoglobine anormale ou fœtale, ne nous permet

pas de faire entrer cette anémie dans le cadre des hémoglobinoses.

. . .

Le trouble porte uniquement sur la lignée rouge ; une discrète leucopénie passagère est notée dans quelques cas (RUBBELL et RINVINCK, KASS et SENDALL). La formule ne montre pas de cellules anormales au cours de l'évolution. La moelle est capable de réagir aux infections par une leucocytose. Le chiffre des plaquettes est normal, ou sa légère réduction est fréquemment associée à une leucopénie. Il n'y a pas de troubles de la coagulation.

Nos examens hématologiques successifs n'ont jamais mis en évidence de troubles portant sur les leucocytes ou sur les thrombocytes.

IV .— LE MYELOGRAMME.

Dans l'ensemble le myelogramme est riche ; la lignée granuleuse et les megacaryocytes sont bien conservés. Mais l'examen de la moelle osseuse révèle toujours une perturbation de l'érythropoïèse. BLACKFAN et DIAMOND, dans leurs premières publications, parlent simplement d'une hypoplasie modérée. Les observations effectuées depuis montrent que l'on peut classer les perturbations de la lignée rouge selon deux cadres généraux :

1° *Atteinte quantitative.* — Il y a disparition ou raréfaction des érythroblastes médullaires. L'anérythroblastose absolue est rare. Elle existe dans un cas de JEUNE avant traitement, puis dans une observation de PIERRET. L'érythroblastopénie se maintient aux environs de 10 %, mais peut atteindre 0,6 % (Jean BERNARD), 0,8 % (GLANSMANN), 1 % (SMITH).

2° *Atteinte qualitative.* — La moelle est normalement riche en érythroblastes mais leur évolution est perturbée. Il y a arrêt de la « maturation ». Celui-ci peut se faire à différents stades : basophile pour le LELONG, polychromatophile pour Jean BERNARD et après le stade acidophile pour CATHIE.

Ce trouble de la maturation n'est pas exceptionnel en hématologie : atteinte avec arrêt au stade jeune dans les hémopathies toxiques graves, hiatus leucémique.

En faveur de cette nette séparation de deux groupes de faits, on peut rapporter les cas longtemps suivis dont les myelogrammes successifs ne montrent pas d'évolution d'un type vers l'autre.

En revanche, en faveur de l'unicité, on peut avancer des faits tels que ceux traduisant à la fois un trouble qualitatif et un trouble quantitatif : pour MARTONI et PALESI, le taux des érythroblastes n'est que de 6,4 %, il n'y a pas d'érythroblastes orthochromatiques. En outre une évolution d'un type dans l'autre est signalée par FONTAN et VERGER : arrêt de la maturation au stade polychromatophile, puis maturation normale, et quatre mois plus tard, érythroblastopénie.

Puis, parmi les érythroblastes rencontrés dans les formes avec atteinte quantitative, JEUNE et REVOL ont vérifié la présence de noyaux denses isolés, ou parfois entourés de débris protoplasmiques qu'ils considèrent comme des noyaux d'érythroblastes altérés, appartenant à la série d'érythroblastes de type ferriprive décrits par REVOL et MOREL. Ces auteurs attribuent leur formation à un trouble du métabolisme ferrique et de la formation d'hémoglobine, trouble portant sur l'utilisation et non sur l'apport du fer, car la thérapeutique martiale échoue.

Parmi les formes avec arrêt de la maturation, LELONG signale la présence d'anomalies chromatinienues et cytoplastiques évidentes parmi les normoblastes.

Jean BERNARD signale un cas avec arrêt au stade polychromatophile : le noyau est rétracté, le cytoplasme à peine coloré, troubles signant un déficit de fixation ferrique.

Ces anomalies de structure cellulaire relevées dans les deux formes qualitatives et quantitatives sont des arguments supplémentaires en faveur d'une transition entre les deux chapitres.

Il semble par conséquent illusoire de vouloir maintenir une séparation rigoureuse entre les troubles de l'érythro-poïèse.

* * *

Les différents médullogrammes pratiqués chez notre malade montrent une hypoplasie extrême de la lignée érythroblastique portant sur tous les éléments (2,5 % d'érythroblastes), évoluant vers la disparition à peu près totale des érythroblastes (0,5 %) pour aboutir au cours des derniers mois à l'anérythroblastose.

Dans cette forme avec atteinte quantitative, un examen minutieux effectué par le docteur DEVANT a mis en évidence la présence de cellules rouges nucléées de type ferriprive, et de quelques cellules jeunes que l'on mettrait volontiers parmi les erythroblastes mais de morphologie anormale.

* * *

Ces caractères permettent de distinguer cette anémie des autres anémies aplastiques de l'enfance. *Il importe d'éliminer les autres causes d'hypoplasie ou d'aplasie médullaire.*

Tout d'abord, envisageons la leucose aiguë, celle-ci étant la cause la plus fréquente d'aplasie médullaire chez l'enfant ; les leucoses à début aplastique ne sont pas exceptionnelles. Mais la leucose apparaît rarement au cours des premières semaines de la vie ; elle peut être évoquée lorsque l'anémie est constatée tardivement, à l'âge de 2 ans et demi par exemple chez un malade de JEUNE.

Or, l'atteinte médullaire porte non seulement sur les normoblastes, mais atteint également les granulocytes et les thrombocytes, et plus ou moins rapidement la prolifération de cellules jeunes confirme le diagnostic.

Cependant, dans certains cas, il est assez délicat d'écarter le diagnostic de leucose aiguë. C'est ainsi que, pour FONTAN, la lecture de myelogrammes successifs révélant la présence de nombreuses cellules jeunes difficiles à classer avec anomalies nucléaires multiples, évoque, avec plus ou moins de précision, une leucose aiguë en voie de développement. Le myelogramme effectué un mois plus tard permet d'affirmer l'aplasie de la lignée rouge, et les anomalies des cellules non classées sont alors trop discrètes pour être des leucoblastes. L'hypothèse d'une leucose est écartée, et l'auteur se rallie au diagnostic d'anémie de BLACKFAN et DIAMOND avec une « réaction leucémoïde ». Cette réaction pouvant correspondre à une régénération blanche.

Dans notre cas particulier, la découverte de l'anémie à l'âge de six semaines, l'érythropénie isolée et l'absence de prolifération de cellules jeunes nous permet plus aisément de ne pas s'attarder à ce diagnostic.

De même nous éliminerons l'érythromyélrose aiguë, forme aplastique de la maladie de DIGUGLIEMO, variété rare, dont l'issue est rapidement fatale.

V. — ETUDE DU DÉVELOPPEMENT GÉNÉRAL.

Il est logique de penser qu'une telle anémie ne peut évoluer chez un nourrisson sans entraîner des troubles importants du développement.

1. Etat staturo-pondéral.

Or, dans la plupart des cas relatés, la croissance s'effectue de façon normale ; l'anémie est bien tolérée et le malade, mise à part sa pâleur impressionnante, se comporte comme un enfant de son âge en bonne santé. Pour LELONG, il suffit de maintenir le taux des hématies entre 1 500 000 et 2 000 000 pour assurer une croissance staturo pondérale et un développement psychomoteur satisfaisants.

Toutefois, un retard modéré est observé chez un malade de PALMEN et VALQUIST, de LELONG et de Jean BERNARD.

En revanche, un trouble grave de la croissance est rapporté dans une observation de Jean BERNARD. Le poids cesse pratiquement d'augmenter à partir de la découverte de la déglobulisation ; l'enfant pèse 6 kgs 200 à sept mois, 7 kgs à vingt et un mois, et cependant le régime alimentaire est satisfaisant, l'appétit est bon, les selles sont normales.

Un peu différent est le trouble présenté par un malade de FONTAN, très hypotrope, paraissant évoluer vers l'hypothrepsie aiguë au cours d'épisodes diarrhéiques et qui mourra d'une méningite.

. . .

Une anémie associée à un tel trouble du développement n'appartient pas cependant à la maladie de FANCONI. Celle-ci en effet, par son caractère familial, ses malformations associées et l'atteinte médullaire portant sur les trois lignées se distingue nettement du syndrome individualisé par BLACKFAN et DIAMOND.

Il faut noter, toutefois, le caractère familial signalé par BURGAERT et KENNEDY, qui ont observé l'anémie chez deux frères. Mais ce cas isolé ne suffit pas pour faire entrer l'anémie de BLACKFAN et DIAMOND dans le cadre d'une anémie de FANCONI.

. .

De même, des malformations sont constatées — ptosis, malformations cardiaques — mais elles sont différentes de

celles rapportées habituellement dans la maladie de FANCONI, et l'absence de pancytopénie et de notion familiale ne permettent pas de s'arrêter à ce diagnostic.

L'absence de malformations est le seul caractère par lequel diffère de la maladie de FANCONI l'anémie type ESTREN-DAMESHECK. Elle sera écartée, de même l'anémie congénitale arégénérative décrite ainsi par BENJAMIN en 1911 : anémie hypochrome sans signe de régénérescence avec important retard psycho moteur et malformations.

..

A l'examen de notre malade on ne relève aucune malformation. Le graphique du poids met en évidence un net retard pondéral, mais les particularités que nous venons d'indiquer nous interdisent de faire entrer son anémie dans le cadre de la maladie de FANCONI ou dans celui des cas plus rares rapportés en France par BENJAMIN en 1911 et plus récemment en Amérique par ESTREN-DAMESHECK.

2. Rachitisme.

Devant le retard staturo-pondéral manifesté par notre petit malade, nous nous sommes demandés s'il existait des lésions de rachitisme vrai.

L'examen clinique nous révèle l'existence d'un chapelet costal, une fontanelle encore perméable sur trois travers de doigt à dix-huit mois avec ramollissement des bords osseux. Les examens radiologiques que nous avons pratiqués mettent en évidence : au niveau des quatre membres d'importants bourrelets épiphysaires.

C'est là une des particularités intéressantes de notre observation que cette association hématologique, erythropénie intense pure et isolée, à un tableau de rachitisme dont nous avons voulu, en outre, apporter la preuve biologique :

- Calcémie, 80 mmg. ‰ ;
- Phosphorémie, 33 mmg. ‰ ;
- Phosphatases alcalines : 8 unités BODANSKY...

Le taux abaissé de la calcémie s'oppose à l'absence d'hypophosphatémie, trouble qui est constant au cours de certaines manifestations rachitiques, très spécialement dans le syndrome de TONI, DEBRÉ, FANCONI.

Par ailleurs, on sait que dans ce syndrome, les perturbations humorales sont en relation avec un dysfonctionnement tubulaire assez complexe. Ce syndrome est réalisé dans des circonstances diverses : il peut être secondaire à des néphropathies acquises (*mercure, plomb, myelome*), à des malformations des voies excrétrices, à la cystinose, à la maladie de Wilson ; il est parfois idiopathique, mais plus rarement.

Cette tubulopathie entraîne une hyperamino-acidurie qualitative et quantitative.

Nous n'avons pas retrouvé, dans les observations antérieures d'anémie de BLACKFAN et DIAMOND, la trace d'explorations biologiques lorsque un rachitisme est signalé par certains auteurs (GLANZMANN, FONTAN).

Il a été objectivé seulement par des observations cliniques et radiologiques.

De la même manière, aucun exposé ne fait mention de la recherche des amino-acides.

A la suite de notre observation dans laquelle la chromatographie des urines a été pratiquée selon la technique de BOULANGER et de ses collaborateurs, nous pouvons dire que l'anémie de BLACKFAN et DIAMOND n'entraîne pas d'hyperamino-acidurie.

Sous réserve de confirmations ultérieures, il s'agit d'un nouveau trait distinctif qui permet d'éliminer l'anémie de BLACKFAN et DIAMOND du cadre des anémies par atteinte rénale.

VI. — EVOLUTION et TRAITEMENT.

Abandonnée à elle-même la déglobulisation se poursuit vers l'anémie gravissime.

Cependant une amélioration spontanée et passagère est notée dans une observation de FONTAN : l'examen du myelogramme montre une évolution normale de la lignée rouge, le numération globulaire dans le sang périphérique atteint 4 240 000 globules rouges.

Ces faits ont laissé supposer la possibilité d'une erythroblastopénie transitoire et curable, mais l'évolution vers l'hypoplasie médullaire et la déglobulisation intense a détruit ce diagnostic.

Nous nous proposons d'étudier les divers traitements successivement utilisés.

1. Splénectomie.

L'hypothèse d'un hypersplénisme à l'origine de la maladie a motivé, dans quelques cas, une splénectomie. Un malade de BLACKFAN et DIAMOND, âgé de 16 mois, a vu son anémie se stabiliser à 3 500 000 globules rouges, tardivement après l'intervention ; la rate était normale.

VON SYDOW fait pratiquer une splénectomie chez un malade à l'âge de 18 mois ; elle est suivie par une stabilisation partielle de l'anémie, puis par une rechute grave ; mais après reprise de transfusions répétées une rémission est constatée à l'âge de 4 ans ; la rate était légèrement tuméfiée et présentait une hémossidérose discrète.

Pour CATHIE, l'opération est suivie, après une amélioration très éphémère, par une rechute grave, mais l'évolution s'est montrée favorable plus tardivement.

Dans l'observation de LELONG et collaborateurs, l'intervention a été totalement inefficace, et les auteurs regrettent même de l'avoir faite pratiquer, car elle supprime un réservoir physiologique et risque d'augmenter la surcharge ferrique dans les autres organes.

Ainsi l'échec de la splénectomie semble bien montrer que l'anémie de BLACKFAN et DIAMOND n'est pas associée à un hypersplénisme. Il faut bien reconnaître que cette hypothèse n'a pu être élucidée qu'après des essais thérapeutiques, par suite de l'insuffisance de nos connaissances immuno-hématologiques.

2. Agents hématopoïétiques.

L'inefficacité du traitement anti-anémique habituel est constante ; toutes les observations relatent l'échec de l'extrait de foie, de la vitamine B 12, de l'acide folique ; la méthionine et différentes vitamines B 2, B 6, PP sont sans action. La thérapeutique martiale est considérée comme étant nuisible par LELONG car elle tend à élever l'hémohépatosidérose.

Nous avons utilisé successivement la vitamine B 12 injectable pendant quinze jours puis la docémine en goutte pendant plusieurs mois mais vainement. La vitamine B 6 a été tentée à deux reprises sans succès. Une thérapeutique martiale par gluconate ferreux est restée sans action.

3. Transfusions sanguines.

Devant de tels résultats on s'est naturellement adressé à des thérapeutiques substitutives et, évidemment, aux transfusions répétées.

Leur répétition à un rythme et à une dose variables selon l'âge et le cas, permet, depuis l'individualisation de l'anémie en 1938, d'éviter la déglobulisation gravissime et d'attendre une éventuelle guérison spontanée. Trois malades de DIAMOND sont en rémission spontanée dont deux depuis leur puberté. Un malade de J. BERNARD n'est plus transfusé depuis plusieurs années.

L'enfant vit sous la dépendance des globules rouges étrangers. Les transfusions n'ont qu'une action substitutive ; contrairement aux transfusions post-hémorragiques, elles ne provoquent aucune régénération médullaire au bout d'un certain délai, ce qui conduit à injecter d'importantes quantités de sang.

LELONG recommande d'espacer les transfusions en augmentant le volume de sang injecté chaque fois — 100 cc toutes les quatre et six semaines. Cependant Jean BERNARD insiste sur le risque de déglobulisation intense, masquée par la relative tolérance de l'anémie. Plusieurs décès sont dus à l'abandon injustifié des transfusions ; deux malades de H. JOSEPHS sont décédés après avoir été transfusés pendant un an et demi et quatre ans, deux malades de Jean BERNARD avaient été transfusés pendant sept mois et dix-sept mois.

. . .

Cette arme essentielle a cependant des conséquences néfastes. Les dangers d'une hémochromatose post-transfusionnelle ont déjà été pressentis par BLACKFAN et DIAMOND.

En 1954, ils remarquent une pigmentation de la peau, une hypertrophie du foie et de la rate. La seule autopsie connue est réalisée chez une malade de BLACKFAN et DIAMOND, décédée au cours d'un épisode infectieux : elle montre une sidérose considérable.

De même LELONG, à partir de la vingt-troisième transfusion (50 cc de sang frais à intervalles rapprochés) voit le foie de son malade augmenter de volume atteignant progressivement la ligne ombilicale tandis que la rate dépasse le rebord costal de deux travers de doigt. Les variations de volume du foie ont par la suite, toujours été subordonnées

aux transfusions. Une biopsie faite à ce moment montre la surcharge des cellules hépatiques par un pigment ferrique, tandis que le fer sérique atteint des valeurs très élevées de 200 à 300 gammas $\%$ cc de sang. L'examen de la rate après splenectomie n'a pas montré de surcharge ferrique. Deux ans après le début du traitement totalisant six litres de sang en soixante transfusions, une pigmentation bronzée se développe sur les téguments ; par contre, la courbe d'hyperglycémie provoquée demeure normale.

Dans notre cas personnel, le volume de sang reçu est inférieur aux doses citées par LELONG et BLACKFAN-DIAMOND. Cet argument n'écarte toutefois pas le danger d'hémochromatose. D'ailleurs nous devons reconnaître que nous n'avons pratiqué aucune biopsie, mais le taux relativement élevé du fer sérique (273 gammas) montre qu'il s'agit d'une alerte permanente qui doit tenir le clinicien en éveil. Actuellement, le foie et la rate ne sont pas hypertrophiés, aucune pigmentation cutanée n'est observée.

4. Hormonothérapie.

a) CATHIE, qui a eu le privilège d'observer plusieurs cas d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND, a été frappé par un air de ressemblance existant entre cinq de ses malades. C'est ainsi que, conduit à suspecter un facteur endocrinien à l'origine des troubles, il a tenté une thérapeutique par une hormonothérapie très variée : thyroxine, parathormone, extrait anté-hypophysaire, insuline ont été utilisés sans succès.

Cet échec sur le plan thérapeutique s'associe au manque d'arguments existant sur le plan clinique et sur le plan biologique.

b) Le fait que certains malades aient paru guéris ou simplement améliorés à la puberté a provoqué l'essai d'hormones androgènes (testostérone) et oestrogènes (stilboestrol).

Il faut bien reconnaître que ces tentatives, d'ailleurs anciennes, se sont soldées par des échecs.

c) *Hormones cortico-surrénales.* — Depuis 1950, l'hormonothérapie par cortisone et A.C.T.H. permet, dans certains cas, d'espacer les transfusions et parfois de les supprimer. Le traitement a été conduit différemment selon les auteurs.

MARTONI et PALESI, KASS et SUNDALL ont tenté des cures de courte durée, 75 mmg puis 50 mmg de cortisone pendant vingt jours, 40 mmg puis 20 mmg d'A.C.T.H. pendant seize jours, puis pendant vingt-deux jours. Les transfusions ont pu être espacées et une réaction médullaire est notée, quoique assez minime.

Par contre, des traitements de plus longue durée ont été entrepris. La malade de GASSER, qui fut la première traitée par cortisone et A.C.T.H., a reçu pendant plus de trois ans, 20 grammes de cortisone avec des doses de 15 à 25 mg par jour ; les transfusions sont inutiles ; chaque arrêt du traitement est suivi par une disparition des érythroblastes dans la moelle.

JEUNE et ses collaborateurs rapportent le cas de deux malades soumis à la corticothérapie. Dans le premier cas, des cures courtes, mais fortes, d'A.C.T.H., permettent d'espacer les transfusions et enfin de les supprimer, tout en maintenant, après cinq mois, un taux de globules rouges voisin de 4 000 000 par A.C.T.H. d'abord, puis cortisone buccale ensuite (25 mg par jour). Cependant, des prélèvements faits dans la moelle sternale, puis au niveau de la crête iliaque, révèlent une érythroblastopénie intense. Il faut remarquer l'absence de parallélisme parfait entre aspect médullaire et amélioration clinique et hématologique.

Dans le deuxième cas, l'hormonothérapie a été le seul traitement utilisé ; le chiffre des hématies a doublé, le taux d'hémoglobine a triplé. La moelle sternale reste très pauvre après deux mois de traitement, tandis que les moelles de la crête iliaque et d'une apophyse épineuse manifestent une activité erythropoïétique normale. Il faut retenir les différences d'activité erythropoïétique selon les divers territoires médullaires.

L'efficacité de ce mode de traitement est ainsi affirmée. Le mécanisme n'est pas élucidé. Un pouvoir stimulateur sur l'erythropoïèse est accordé à la corticothérapie. Cependant, ne peut-elle pas, à la longue, entraîner une sidération progressive de la moelle et empêcher une évolution vers une rémission spontanée. MARTONI et PALESI ont constaté une dépression médullaire passagère après une première cure de cortisone de courte durée.

Dans les cas bénéfiques, l'absence de recul suffisant ne permet pas d'affirmer que l'anémie évolue toujours vers une reprise de l'erythropoïèse normale. Toutefois, elle per-

met de raréfier les risques d'hémochromatose par espacement ou suppression des transfusions.

* * *

Une tentative de traitement par la cortisone a été réalisée chez notre malade.

Deux cures de courte durée ont été réalisées aux doses suivantes :

— 50 mmg par jour pendant quinze jours, par voie IM ;

— 25 mmg par jour pendant quinze jours, par voie IM.

Elles n'ont été suivies par aucune amélioration sur le plan hématologique et médullaire.

Nous devons signaler une tentative de ponction de moelle à la crête iliaque qui s'est soldée par un échec. Nous n'avons pu vérifier les différences d'activité des divers territoires médullaires.

VII. — PATHOGENIE.

La pathogénie de la maladie de BLACKFAN et DIAMOND est demeurée obscure malgré les travaux consacrés à cette étude. Nombreuses hypothèses furent émises. Les premières sont celles de BLACKFAN et DIAMOND ; ils envisagent l'existence de deux facteurs :

— Insuffisance congénitale de la moelle osseuse ;

— Anomalie congénitale dans le métabolisme des porphyrines, substances intervenant dans la construction du globule rouge.

Ultérieurement, chacune de ces deux hypothèses est reprise avec plus ou moins de modifications par les différents auteurs :

— RHOADS retient l'existence d'une anomalie du métabolisme des porphyrines du sang qui conduirait à un état aplastique toxique de la moelle osseuse ;

— CATHIE en se fondant sur des cultures de moelle, pense à la possibilité d'une déficience d'un facteur de maturation, après avoir exclu une théorie endocrinienne ;

— SMITH admet que l'anémie erythrocytaire pure est une anomalie congénitale de l'hématopoïèse comparable aux autres malformations somatiques provoquées par des per-

turbations embryonnaires ou survenant au moment de la vie fœtale ;

— VON SYDOW croit en une pathogénie mixte : la débilité ou l'infection agissant en faveur d'un terrain constitutionnel.

En pratique, envisageons à quel niveau se situent les troubles suspectés par ces auteurs :

— Hémoglobinogénèse : carence martiale ?...

Le fer est un composant important de l'hémoglobine. Peut-être joue-t-il un rôle excitant vis-à-vis de la moelle ?...

La thérapeutique martiale est inefficace, considérée comme étant nuisible par LELONG. Un trouble portant non sur l'apport mais sur l'utilisation du fer est toutefois envisagé par REVOL et MOREL, lors de l'identification d'erythroblastes altérés de la série dite ferriprive à l'étude de la moelle.

HANSEN attribue l'augmentation du fer sérique à une mauvaise utilisation de la synthèse hémoglobinique.

— Maturation des cellules : carence vitaminique ?...

Deux vitamines semblent agir directement sur la maturation des cellules erythroblastiques : — l'acide folique.

— la vitamine B 12.

L'échec de ces différents facteurs est constant.

— Dans la synthèse hémoglobinique nous insisterons sur le rôle joué par les acides aminés. La methionine et le tryptophane en particulier semblent importants.

Toutefois les anémies par carence sont rares, car la moelle utilise les réserves de l'organisme.

Cependant un trouble du métabolisme du tryptophane a été associé à l'anémie de BLACKFAN et DIAMOND. Cette constatation intéressante nous entraîne à étudier ce métabolisme dans notre cas particulier. Nous pensons qu'une lésion biochimique peut fournir un argument pathogénique à cette anémie dont le mécanisme n'est pas élucidé.

CHAPITRE III

Commentaires biologiques

Au cours de la discussion clinique concernant le rachitisme observé chez notre malade, nous avons déjà indiqué comment nous avons pu éliminer la notion de rachitisme rénal par étude chromatographique des acides aminés urinaires.

..

Par ailleurs, on sait que l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND s'accompagne, ainsi que nous l'avons dit, d'une élimination urinaire d'acide anthranilique qui est un métabolite anormal du tryptophane.

..

Or, il existe tout une catégorie d'anémies dans lesquelles on enregistre des troubles du métabolisme du tryptophane, très spécialement les anémies apparaissant au cours des carences en vitamine B 6.

Compte tenu de l'importance et de la complexité du métabolisme du tryptophane, il paraît nécessaire de rappeler quelques notions fondamentales concernant la dégradation de cet amino-acide indispensable, dans l'organisme humain normal.

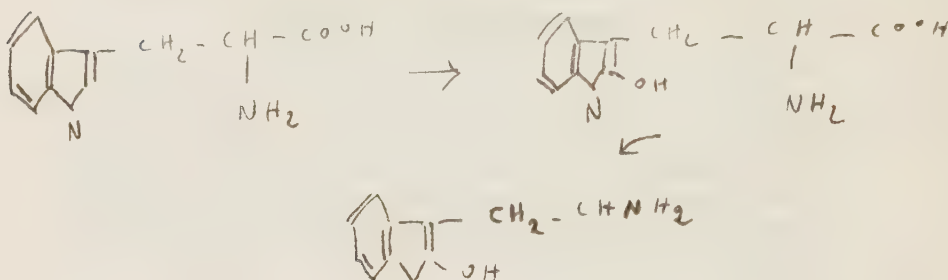
Après quoi, en possession de ces données, nous pourrions esquisser une classification biochimique de ces différentes anémies, et comprendre la spécificité des troubles métaboliques qui accompagnent chacune d'elles.

I. — LE MÉTABOLISME NORMAL DU TRYPTOPHANE.

Deux voies métaboliques sont offertes au tryptophane dans les conditions normales.

1^{re} voie : Passage à la Sérotonine.

Par oxydation, puis par décarboxylation non oxydative, nous passons au 5-hydroxytryptophane puis au 5-hydroxytryptophane décarboxylé ou sérotonine.



Une fois formée, la sérotonine se concentre dans le cerveau. Elle est dégradée en acide 5-hydroxy-indol-acétique éliminé dans les urines.

2^e voie : Scission de l'Indol.

Il y a formation successive de formyle cynurénine, cynurénine, 3-hydroxycynurénine, puis coupure de la chaîne en alanine et acide 3-hydroxyanthranilique, ouverture et fermeture du noyau en acide nicotinique puis nicotinamide. Ainsi s'opère la synthèse endogène de la vitamine P P.

Nous n'envisagerons dans les chapitres suivants que cette 2^e Voie catabolique avec rupture du noyau indolique.

• • •

Parmi les nombreux schémas proposés, le plus valable semble être celui de PRICE, qui tient compte des déviations métaboliques pouvant survenir au niveau des carrefours.

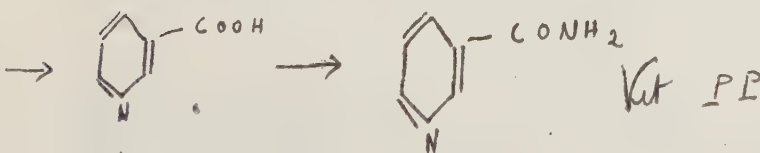
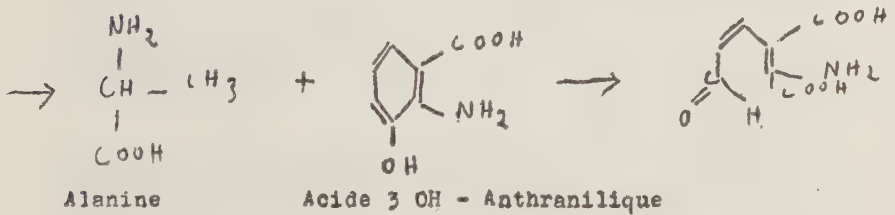
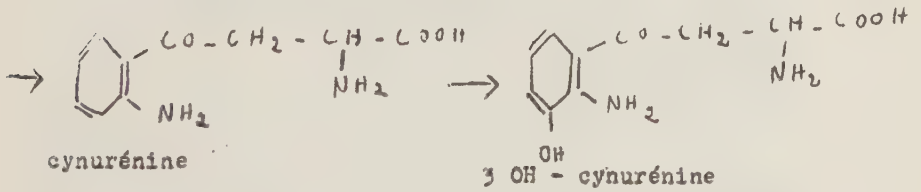
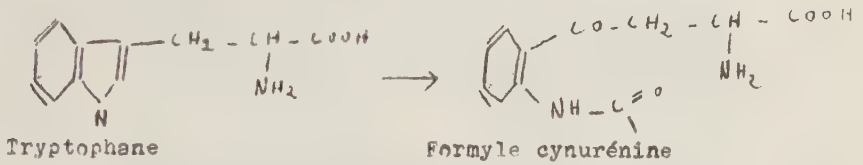
Il fait ressortir l'importance du rôle joué par la pyridoxine dans cette dégradation ou plus exactement dans cette transformation du tryptophane en amide nicotinique.

TRYPTOPHANE

Acide anthranilique + Alanine $\xleftarrow{\text{B 6}}$ Cynurénine $\xrightarrow{\text{B 6}}$ Acide cynurénique

$\downarrow \text{B 2}$
Acide 3 OH Antranilique $\xleftarrow{\text{B 6}}$ 3 OH Cynurénine $\xrightarrow{\text{B 6}}$ Acide xanthurénique

$\downarrow$
Ac Quinoléique $\xleftarrow{\text{B 6}}$ Ac Nicotique $\xrightarrow{\text{B 6}}$ N-Méthyl-Nicotinamide



II. — LES CARENCES EN VITAMINE B 6.

B. - **Étiologie.**

a) **Spontanée.**

Elle demeure assez mal connue. L'existence d'une insuffisance de pyridoxine dans le lait maternel a été mise en évidence par BESSEY et ses collaborateurs.

La stérilisation trop poussée peut détruire la pyridoxine. C'est ainsi que l'ingestion d'un lait artificiel américain dépourvu de pyridoxine après passage trop long à l'autoclave, provoqua des troubles de carence chez les nourrissons (convulsions).

Une consommation exagérée ou l'augmentation des besoins de l'organisme peuvent être à l'origine d'états de carence : la croissance, les états infectieux, la grossesse surtout au cours du dernier trimestre, paraissent s'accompagner de besoins élevés en vitamine B 6.

Il faut signaler aussi la carence d'utilisation par trouble de l'absorption au niveau de la muqueuse intestinale, la flore intestinale jouant un rôle, ou par trouble du stockage au niveau de la cellule hépatique. Ces faits demeurent toutefois assez obscurs.

b) **Médicamenteuse.**

En 1954, il est établi par BIEHL et VILTER que les accidents survenant chez les tuberculeux pulmonaires traités par l'isoniazide sont analogues à ceux provoqués par l'avitaminose B 6.

L'I.N.H. se comporte comme une antivitamine B 6. On l'a accusé, par la suite, de provoquer une fuite urinaire de la pyridoxine : 500 à 1 000 gammas par jour au lieu de 200 à 300 gammas.

Les accidents s'observent, généralement, au cours de la sixième à la huitième semaine du traitement, quelques fois plus tôt, lorsque la dose dépasse 16 milligrammes par kilo.

De la même manière, la désoxyypyridoxine se comporte comme une antivitamine B 6.

B. - **Manifestations cliniques.**

Quelle que soit l'étiologie de cette avitaminose les manifestations les plus significatives et les mieux connues sont d'ordre neurologique, dermatologique, plus rarement d'ordre dégénératif au cours de l'athérosclérose, et hématologique.

a) **Manifestations neurologiques.**

— Polynévrites, principalement sensibles et distales.

— Névrites optiques, plus rares, sont ainsi que les polynévrites la rançon des doses élevées ou prolongées. Méconiques, elles peuvent aboutir à une cécité irréversible.

— Convulsions apparues chez les nourrissons nourris avec des laits artificiels carencés en vitamines B 6.

— Troubles psychiques bénins fréquents ; toutefois les travaux de RICHARD, HUNTER, BENHAMOU sur la psychose ont révélé l'existence d'une euphorie avec exaltation intellectuelle ; LETAILLEUR signale un cas avec une tentative de suicide.

b) **Troubles cutané-muqueux.**

Dermatose séborréique, cheilose et conjonctivite, glossite, dermatose pellagre sont observés chez l'homme soumis à un traitement par l'antivamine B 6 ou désoxypyridoxine.

c) **Accidents dégénératifs au cours de l'athérosclorose et du diabète.**

BENHAMOU et TIMSIT affirment que la carence en B 6 doit être recherchée précocement et traitée rapidement, quelques cas démonstratifs ont été suivis.

d) **Manifestations hématologiques.**

Elles sont rares, mais retiennent l'attention en raison de leur résistance à une autre thérapeutique. Nous les étudierons plus longuement.

— *Chez l'animal :*

Les premières constatations ont été faites chez le porc, chez le chien, qui présentent une anémie hypochrome et microcytaire secondaire à une déficience en vitamine B 6 qui paraît être nécessaire à l'hématopoïèse chez l'animal.

— *Chez l'homme :*

MUELER et VILTER en 1950, puis GLAZER en 1951 et 1953 réalisent, grâce à la désoxypyridoxine une avitaminose expérimentale chez huit, puis cinquante volontaires. Les accidents hématologiques consistent en une anémie microcytaire hypochrome et une lymphocytopénie. Ces troubles apparaissent dès le cinquième jour ou plusieurs mois après l'injection de désoxypyridoxine, il est rare de ne pas les observer à la suite d'un tel traitement.

En 1954, LANZONI et CAVAZETTI ont traité par la désoxy-pyridoxine — 50 mg par jour par os — six nourrissons sains âgés de un à dix mois. Après six jours de traitement, surviennent une anémie sensiblement normochrome dans le sang périphérique, et dans la moelle, une diminution plus ou moins importante des éléments érythroblastiques. L'administration de vitamines B 6 pendant vingt jours — 40 mg par jour — est suivie par une disparition des troubles hématologiques.

SNYDERMAN et ADAM ont observé chez des enfants des anémies hypochromes et microcytaires qui autorisaient le diagnostic d'anémies pyridoxinoprives, et guérissaient, ou s'amélioraient, par la vitamine B 6.

En 1956, HARRIS, PRICE et collaborateurs publient l'observation d'un adulte porteur d'une sévère anémie hypochrome réfractaire aux agents hématopoïétiques utilisés : extraits de foie, fer IV, thiamine, riboflavine, cortisone. Le taux des globules rouges est maintenu par des transfusions répétées.

Le traitement par pyridoxine provoque une rapide amélioration et permet de supprimer les transfusions.

La preuve de la carence en vitamine B 6 est apportée par les examens biologiques que nous étudierons dans un prochain paragraphe.

En 1959, R. VEYRAT rapporte le cas d'un malade présentant, depuis deux ans, une anémie grave à la fois macrocytaire et hypochrome ; l'étude du myélogramme révèle une hyperplasie importante de la lignée rouge avec arrêt de la maturation au stade d'érythroblaste basophile. L'injection de vitamine B 6 est suivie par une rapide correction des troubles.

C. - Conséquences biochimiques.

Les travaux biochimiques font apparaître d'une manière concomitante des troubles dans le métabolisme du tryptophane.

En cas de déficience en vitamine B 6, il est constaté chez les animaux une diminution des métabolites normaux du tryptophane tandis qu'apparaît un nouveau corps, en quantité assez importante, l'acide xanthurénique.

Ces faits ne surprennent pas si l'on se reporte au schéma de PRICE :

L'hydroxy-3-cynurénine peut déjà être considéré comme métabolite anormal signant une apyridoxinose, parce que le seul ne nécessitant pas de pyridoxine pour sa formation. L'hydroxy-3-cynurénine se catabolise ensuite par deux voies, l'une sous l'influence de la cynuréninase, coenzyme B 6, en acide hydroxy-3-anthranilique, l'autre sous l'influence d'une transaminase (participation très faible de la vitamine B 6) en acide xanthurénique. En état de carence en B 6 l'accumulation d'acide hydroxy-3-cynurénique se traduit par l'augmentation d'acide xanthurénique, même en présence d'une activité transaminasique peu intense, activité qui nécessite la pyridoxine, mais en quantité très faible : la réaction peut donc avoir lieu.

Il était possible de concevoir dès lors, que l'administration de tryptophane provoquerait une augmentation de l'excrétion urinaire du métabolite anormal. On a donc pensé à détecter et à exprimer une déficience en vitamine B 6 par le dosage d'acide xanthurénique urinaire après surcharge orale du patient en tryptophane.

Tel est le principe de l'épreuve de charge au tryptophane. Elle a été proposée pour le diagnostic biologique, indirect il est vrai, des apyridoxinoses.

La technique la plus utilisée a été préconisée par RABE et PLONKO : elle consiste en l'administration par voie orale d'une charge de 0,54 g. par kilo de tryptophane; on recueille les urines émises pendant les vingt-quatre heures précédant l'ingestion du tryptophane, ce sont les urines témoins, puis les urines émises dans les vingt-quatre heures suivant l'administration du produit.

Les taux d'excrétion d'acide xanthurénique supérieurs à 10 mg. sont seuls retenus comme significatifs d'une apyridoxinose. La preuve en est apportée par le retour à la normale de l'épreuve de charge, sous l'influence d'un traitement par la vitamine B 6.

D. - Application de l'épreuve de charge au tryptophane aux anémies.

a) Les véritables anémies pyridoxinoprives

La preuve biologique d'une apyridoxinose à l'origine de l'anémie a été ainsi apportée à HARRIS et PRICE dans l'observation publiée en 1956. L'anémie sévère macrocytaire et hypochrome s'accompagne d'une élimination urinaire excessive d'acide xanthurénique après ingestion de 4 g. de L-Tryptophane. L'épreuve de charge au tryptophane est

améliorée après un traitement par l'hydrochloride de pyridoxine.

En 1956, RABE et PLONKO réalisent un test sur cinq enfants porteurs d'une anémie microcytaire hypochrome. Dans quatre cas, l'épreuve de surcharge a été positive.

Il faut bien reconnaître que dans la plupart des observations relevées par nous dans la bibliographie, seule, l'épreuve thérapeutique a permis d'évoquer l'intervention d'une apyridoxinose comme cause initiale de cette anémie et que, dans peu de cas, la preuve en a été apportée par la mise en œuvre de ce test de surcharge. Seuls, à notre connaissance, sont significatifs à cet égard, l'observation de HARRIS et les résultats des expériences réalisées par RABE et PLONKO.

b) Généralisation.

Depuis la mise au point de cette méthode biologique du diagnostic d'une apyridoxinose, on a tenté, dans certaines anémies ou syndromes hématologiques mal connus, ou d'étiologie indéterminée, de rechercher celle-ci.

C'est ainsi que JEUNE et ses collaborateurs ont été conduits à pratiquer l'épreuve de surcharge dans trois pancytopenies :

— Dans une anémie de FANCONI avec malformations, le taux d'acide xanthurénique, après épreuve de surcharge, a été trouvé nul (l'enfant était sous prednisone) ;

— Dans un second cas, le taux d'acide xanthurénique après épreuve de surcharge s'élevait à 8,67 mg., taux non significatif ;

— Dans un troisième cas de pancytopenie inclassée, l'épreuve de charge pratiquée quatre mois après l'interruption d'une cure de vitamine B 6 fut fortement positive : 32 mg. d'acide xanthurénique. Cinq autres épreuves pratiquées à proximité d'une administration de vitamine B 6 sont négatives.

Parallèlement à l'épreuve de charge très positive, les recherches ont mis en évidence dans les urines l'acide anthranilique non retrouvé après traitement par vitamine B 6.

Tout comme les auteurs, nous ne tenterons pas de conclure d'une telle accumulation d'anomalies métaboliques, ce qui montre bien la complexité de ce problème.

c) Notre cas personnel.

Après épreuve de surcharge par 4 g. de tryptophane, la quantité d'acide xanthurénique n'a pas été modifiée par rapport à ce taux trouvé dans les urines témoins : 7 mg. par litre.

Ce test négatif nous permet d'éliminer une apyridoxinose à l'origine de la maladie. D'ailleurs ce résultat obtenu sur le plan biochimique confirme le résultat constaté sur le plan clinique : la thérapeutique instaurée par vitamine B 6 n'a été suivie par aucune amélioration dans le domaine hématologique.

**III. — L'ACIDE ANTHRANILIQUE
DANS L'ANÉMIE DE BLACKFAN-DIAMOND.**

Dans quelques cas typiques d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND, les travaux des biologistes ont permis de déceler dans les urines, la présence d'acide anthranilique : ce composé est un métabolite anormal du tryptophane.

A. - Observations antérieures :

a) *En 1953*, ALTMANN-MILLER rapportent, dans une publication, des résultats intéressants obtenus à la suite d'examen effectués sur les urines de plusieurs enfants atteints d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND.

Initialement à partir des urines d'un enfant porteur d'une anémie décelée peu après la naissance, et dont l'évolution a été suivie pendant quatre ans, G. MILLER a isolé une substance très fluorescente, identifiée par la suite à l'acide anthranilique. L'identification a pu être réalisée grâce à la mise en œuvre de techniques spectrophotométriques et chromatographiques.

Cette observation princeps fut confirmée par l'examen d'échantillons d'urine de huit malades hospitalisés dans les services du docteur CATHIE, du docteur L.-K. DIAMOND, du docteur E. FRESHMANN et du docteur C. SMITH. Tous contenaient de l'acide anthranilique. Chez l'un des enfants, suivi par L.-K. DIAMOND, l'examen effectué neuf semaines après splenectomie permettait de déceler encore l'acide anthranilique.

Fait prévisible, l'ingestion de tryptophane provoque une augmentation de l'excrétion urinaire d'acide anthranilique. Aucun des membres de la famille des enfants malades n'élimine ce métabolite anormal.

b) *En 1959*, FONTAN et ses collaborateurs exposent le cas d'un de leurs malades chez lequel l'acide anthranilique a été mis en évidence dans les urines, au cours d'une période d'amélioration persistante de l'anémie, après arrêt de quatre jours du traitement par 10 mg. de cortancyl.

La recherche effectuée sous cortancyl a été négative, pour être à nouveau positive après arrêt du traitement.

B. - Observation personnelle.

Nous avons voulu effectuer cette recherche sur les urines de notre malade.

— La méthode chromatographique a permis de mettre en évidence la présence d'acide anthranilique avant épreuve de charge, sans traitement spécial (pas de cortancyl), au taux de 8 mg. par litre.

— La surcharge orale avec 4 g. de tryptophane a été suivie par une augmentation de l'excrétion urinaire d'acide anthranilique dosé au taux de 40 mg. par litre.

C. - Mécanisme biochimique.

Le schéma de PRICE montre par quelle voie le tryptophane est catabolisé en acide anthranilique. Ce métabolite est formé à partir de la cynurénine, par voie enzymatique, grâce à la cynurénase qui admet pour coenzyme la vitamine B 6.

Cette constatation permet d'éliminer théoriquement l'origine carentielle (B 6) de l'anémie.

D'ailleurs la preuve expérimentale de cette affirmation est apportée par l'absence, après épreuve de charge au tryptophane, d'acide xanthurénique urinaire. Le trouble du métabolisme du tryptophane se trouve ailleurs.

Si l'on se reporte au schéma de PRICE on voit qu'il y a incapacité, pour la cynurénine, d'être hydroxylée en hydroxycynurénine ; elle s'accumule, et est partiellement transformée en acide anthranilique.

Or la riboflavine est le coenzyme du système susceptible d'hydroxyler la cynurénine en hydroxycynurénine, et nous avons pensé qu'il pouvait s'agir d'une carence en vitamine B 2.

Cette hypothèse a déjà été envisagée par ALTMANN et MILLER ; ils ont traité un malade par de fortes doses de riboflavine per os : 200 mg. par jour pendant dix-sept jours, 100 mg. par jour pendant treize jours.

Il n'a pas été constaté d'amélioration dans le domaine hématologique mais l'excrétion d'acide anthranilique a été plus faible. En l'absence de renseignements quantitatifs formulés par ces auteurs, nous avons tenu à effectuer une thérapeutique à la riboflavine, dans le but d'observer le rôle de cette vitamine sur le plan hématologique et sur le plan biochimique.

Notre malade a reçu 100 mg. de béflavine par jour pendant dix jours :

— Sur le plan hématologique cette cure n'a été suivie par aucune amélioration ;

— Sur le plan biochimique, nous avons constaté la disparition de l'acide anthranilique dans les urines.

Ces constatations montrent que le trouble métabolique portant sur la dégradation du tryptophane est un phénomène concomittant du tableau hématologique. En revanche on peut affirmer qu'il n'existe pas de relation de cause à effet entre les perturbations biochimiques décelables à l'heure actuelle et le syndrome clinique d'une erythroblastopénie.

Il semble difficile d'évoquer un défaut d'incorporation de cet amino-acide dans la molécule de globine, puisque, précisément, la lésion biochimique qui nous est exposée porte sur les produits de dégradation, et non pas sur l'acide aminé lui-même qui fait partie de la copule globinique.

Il nous faut donc avouer notre échec dans notre tentative d'exploration du mécanisme biochimique de cette entité clinique.



Conclusions

Dans ce travail, nous relatons l'observation d'un cas d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND, dont nous suivons l'évolution chez un nourrisson depuis dix-sept mois. Nous avons effectué cette étude du point de vue clinique et biochimique. Ce cas particulier nous permet d'envisager dans son ensemble la question des anémies chroniques hypoplastiques dont le type a été isolé par BLACKFAN-DIAMOND en 1938.

1° *Sur le plan clinique* : nous constatons l'érythropénie intense avec un taux d'hématies oscillant entre 800 000 et 1 500 000. Les lignées granuleuses et thrombocytaires demeurent intactes pendant toute l'évolution.

L'étude des myélogrammes successifs montre une érythroblastopénie importante évoluant vers l'anérythroblastose.

Cette anémie s'accompagne d'un trouble du développement avec retard staturopondéral et psycho-moteur, et rachitisme.

Nous avons constaté l'échec de l'hormonothérapie cortico-surrénale effectuée, il est vrai, en cures assez courtes. Seules, les transfusions sanguines sont efficaces, mais leur rythme et leur volume doivent être de plus en plus importants pour maintenir un taux d'hématies demeurant inférieur à 1 000 000.

2° *Sur le plan biochimique*. — Nous avons vérifié le trouble du métabolisme du tryptophane sous forme d'acide anthranilique éliminé dans les urines.

Nous avons éliminé l'hypothèse d'une apyridoxinose à l'origine de la maladie.

Nous avons amélioré le trouble métabolique par un traitement à la vitamine B₂ sans résultat parallèle sur le plan clinique.

Nous admettons, ainsi qu'ALTMANN-MILLER, la concomitance du trouble du métabolisme du tryptophane sans établir une relation de cause à effet puisque l'amélioration vérifiée sur le plan biochimique n'est suivie par aucune amélioration sur le plan clinique.

Le Président de la Thèse :

Professeur CROIZAT.

Vu et permis d'imprimer,

Lyon, le 9 mars 1961.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université :

P. LOUIS.

Vu, le Doyen :

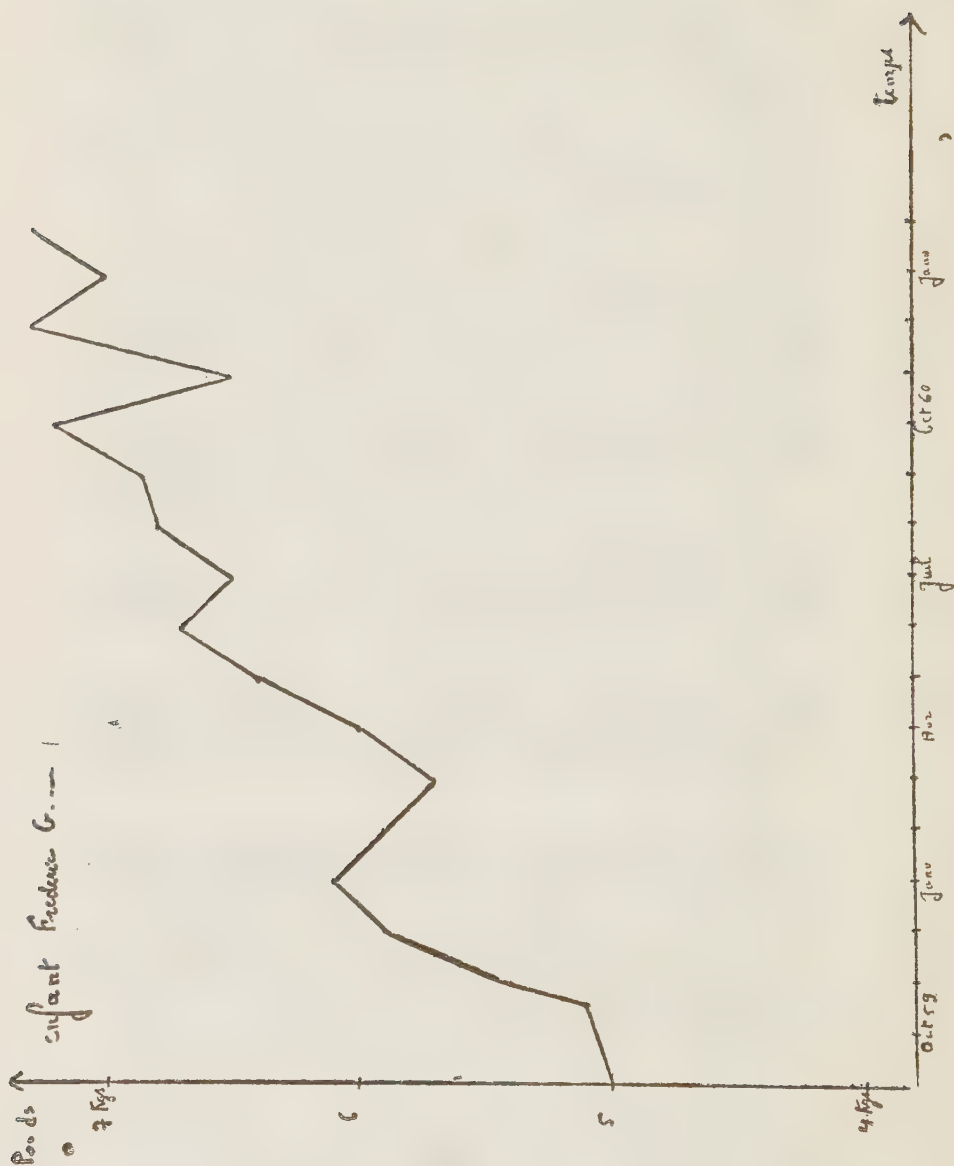
H. HERMANN.

Bibliographie

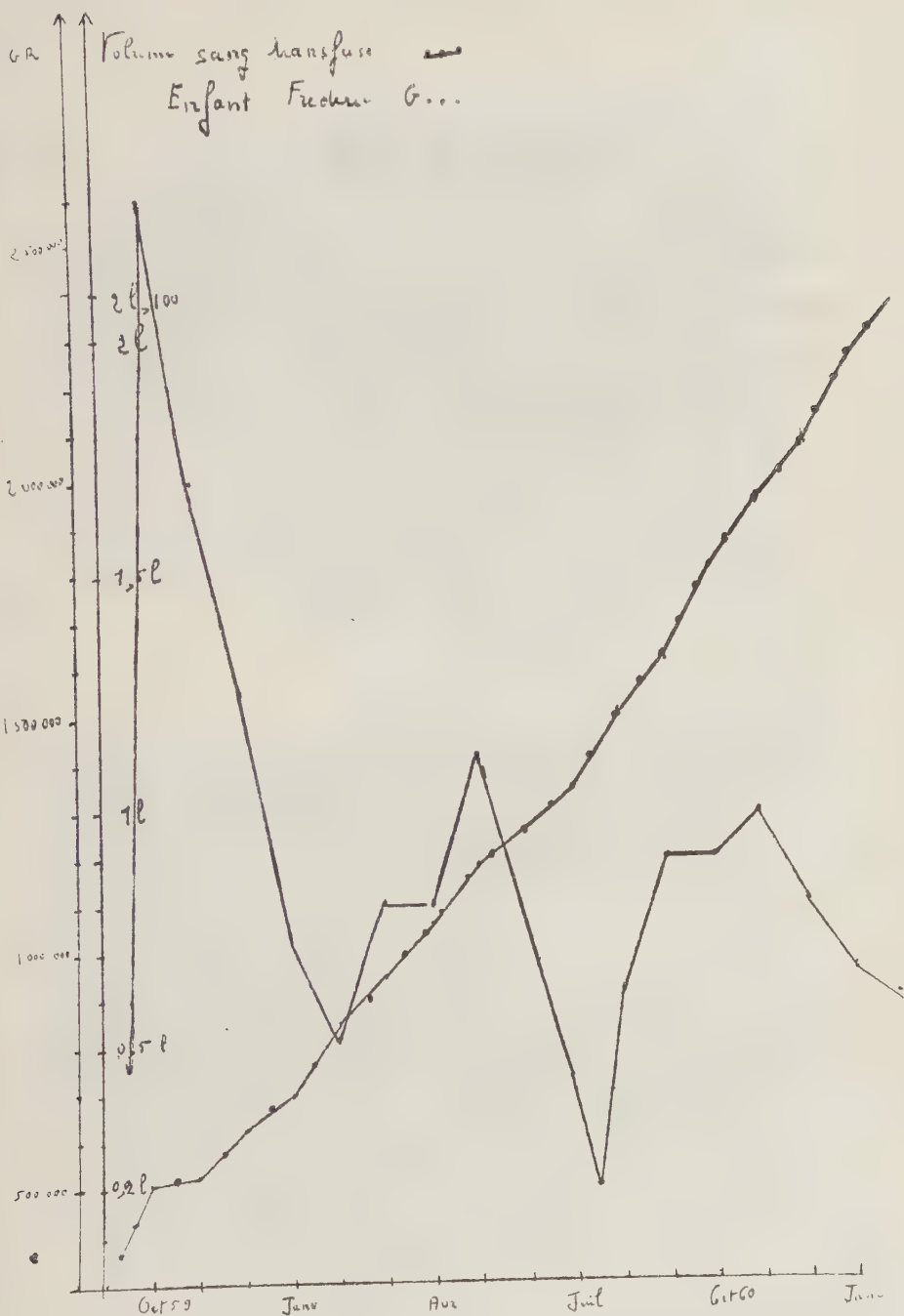
- ALTMANN-MILLER. — A Disturbance of tryptophan metabolism in congenital hypoplastic anemia (*Nature*, 1953, vol. 172, p. 878).
- BENHAMOU Ed. — L'avitaminose B 6 (*Algérie Médicale*, 1958, vol. 62, n° 1, pages 37-44).
- BENHAMOU Ed. et TIMSIT M. — Manifestations majeures et mineures de l'avitaminose B 6 et leur traitement (*Concours Médical*, 1956, vol. 78, tome I, p. 7).
- BERNARD J., INCEMAN S., HOVASSE M. — Les anémies hypoplastiques du petit enfant (*Semaine Hôpitaux* . . Paris, 1951, 27, n° 76, p. 2985).
- BERNARD J. — Les anémies hypoplastiques du petit enfant à propos de la communication de LELONG et JOSEPH (*Arch Fr. Ped*, 1951, n°8, p. 486).
- BERNARD J. et BESSIS M. — Anémie hypoplastique de l'enfance (*Hématologie clinique*, p. 252. Ed. Masson).
- CATHIE J.-A.-B. — Erythrogenesis imperfecta (*Arch of Dis in child*, 1950, 313, n° 124, p. 25).
- COURSIN D.-B., LANCASTER M.-D. — *American journal of diseases of children*. Vitamine B 6 deficiency in infants, 1955, vol. 90, t. 2, p. 344-348.
- CROIZAT, NOEL, REVOL. — Hématologie clinique (*Editions Camugli*, Lyon).
- CROIZAT, CREYSSEL, BOSSON. — Sur un cas d'anémie ferriprive à forme pseudo-hypoplastique (*Lyon Médical*, 1950, 1, p. 370).
- DE GRAILLY. — Les pancytopénies (*Journal de Médecine de Bordeaux*, 1958, n° 10).

- DIAMOND C.-K. et BLACKMAN K. — Hypoplastic anemia (*American Journal of dis of child*, 1938, 56, n° 2, p. 464).
- DUHOUX P. — Contribution à l'étude des anémies hypoplastiques de l'enfance du type BLACKFAN-DIAMOND (*Thèse Médecine Lyon*, 1954, n° 131).
- EDWARD, RABE et PLONKO. — Pyridoxine hydrochloride needs in infants and children (*A. M. A. Journal of disease of children*, 1956, vol. 92, p. 382).
- FISHER O.-D. et ALLEN F.-M.-B. — Erythrogenesis imperfecta of congenital hypoplastic anemia (*Arch of dis of child*, 1947, vol. 73, p. 671).
- FONTAN A., VERGER P., BENTEGEAT J. et NGUYEN NGOC GIAO. — Deux cas d'anémie hypoplastique du nourrisson (*Semaine Hôpitaux Paris*, 1959, n° 24, 35^e année, p. 1800-1807).
- HANSEN H.-G. — Zur chronischen essentiellen erythroblastopénie bei kinderh (Anemie vom typ JOSEPHS, DIAMOND, BLACKFAN). *Archives für kinder heil kunde*, 1959, 160, p. 74-82).
- HARRIS, PRICE, WHITTINGTON, WEISMAN et HORRIGAN. — Pyridoxine responsive anemia in the adult human (*Journal of Clinical Investigation*, 1956, n°35, p. 709).
- JEUNE M., REVOL L., LARBRE F. et LOAEC Y. — La maladie de BLACKFAN et DIAMOND ou anémie par erythrogénèse imparfaite. Son traitement par l'A.C.T.H. et la Cortisone (*Pédiatrie*, 1954, t. 9, n° 5, p. 461 à 480).
- JEUNE M., COTTE J., HERMIER M., ASSE L. et Mme LERICHE. — L'épreuve de charge au tryptophane comme moyen de détection des apyridoxinoses chez l'enfant (*Pédiatrie*, 1959, t. 14, n° 8, p. 854 à 868).
- JOSEPHS H.-W. — Discussion de la communication de DIAMOND et BLACKFAN (*American jour dis of children*, 1938, n° 2, vol. 56, p. 466).
- LANZONI E. et CAVAZZUTTI G.-B. — Ricerche elettroencefalografiche, nell'ipovitaminosi B 6 indotta da desossipyridossina nel lattante (*La Clinica Pediatrica* (Supple al fasc. 3), 1958, vol. XLI, p. 45 à 53).

- LELONG M., JOSEPHS R., POLONOWSKY C., DESMONTS G. et COLIN J. — L'anémie chronique avec arrêt de la maturation normoblastique (*Arch. Fr. Ped.*, 1951, 8, p. 473).
- MARTONI L. et PALESI S. — Un caso di anemia tipo BLACKFAN et DIAMOND (*La Clinica pediatrica*, 1952, 34, n° 12, p. 753).
- PERRAULT M. et CLAVEL B. — Actualités de la vitamine B 6 (*L'Hôpital*, 1955, 43^e année, n° 647, p. 396 à 398).
- PERRAULT M. et CLAVEL B. — Données récentes sur la vitamine B 6 (*Revue du Praticien*, 1959, t. 9, n° 7, p. 744 à 747).
- PIERRET R., BRETON A., GOUDEMAND A. et Mlle GRAILLOT. — L'anémie hypoplastique du jeune enfant type JOSEPHS, BLACKFAN, DIAMOND (*Echo Médical du Nord*, 1953, n° 1-2, p. 24 à 27).
- REVOL L., JEUNE M., DUHOUX P. — Le myelogramme dans les anémies hypoplastiques de l'enfant type BLACKFAN-DIAMOND (*Le Sang*, 1956, t. 27, p. 572 à 578).
- TADA K., KUDO T., NAKAGAWA I., CAYABAE et CHOHIRO S., IGARSHI T., EBISUS S. — Anémie congénitale hypoplastique (*Arch. Fr. Péd.*, 1958, 15, n° 3 p. 183 à 193).
- VERGET P. et LEGER. — Anémie hypoplastique de la première enfance (*Arch. Fr. Péd.*, 1953, 10, n° 3, p. 328).
- VEYRAT. — Hémochromatose post-transfusionnelle dans un cas d'anémie hypochrome et macrocytaire par carence en vitamine B 6 (*Médecine et Hygiène*, 1959, 17^e année, n° 418, p. 23).



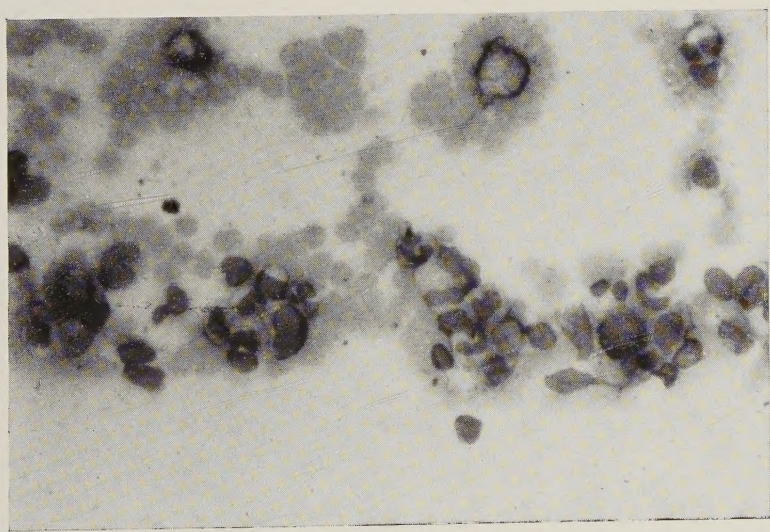
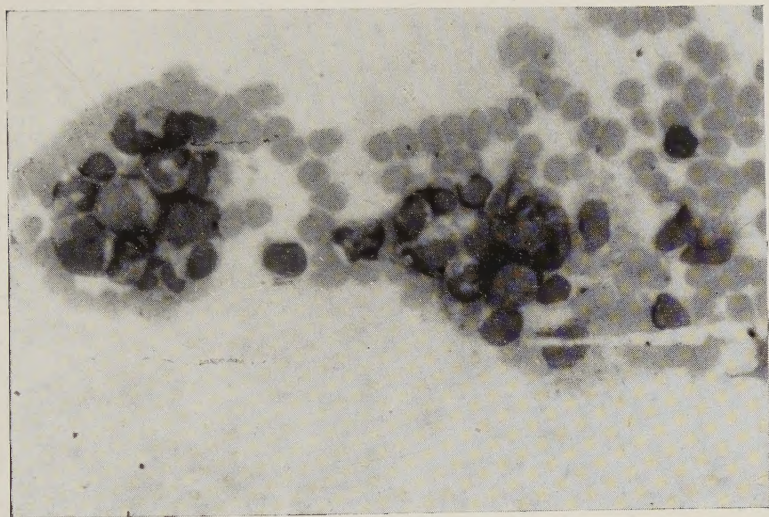
Courbe ponderale.



Graphique : — du volume du sang transfusé,
 — de la numération globulaire.

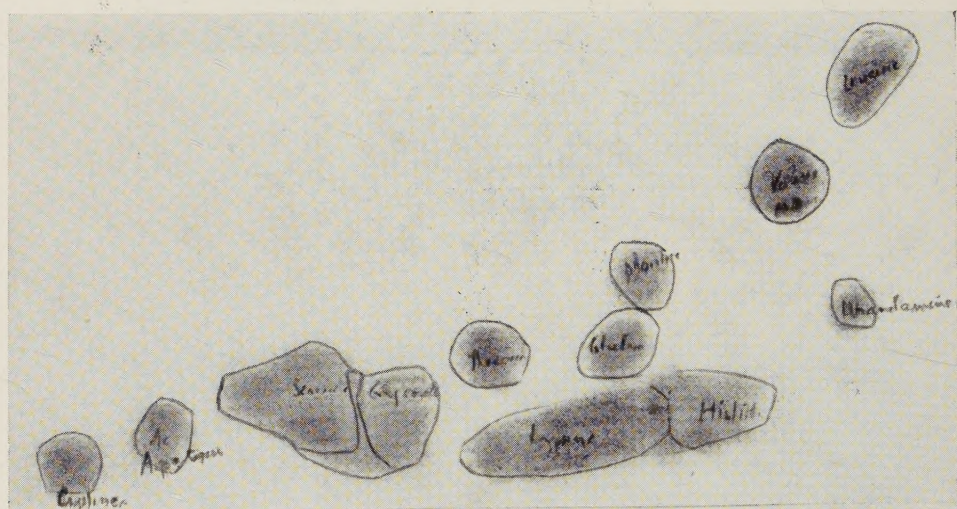
Table des Matières

INTRODUCTION	17
CHAPITRE PREMIER. — Observation (cas particulier)	19
CHAPITRE II. — <i>Discussion clinique :</i>	
I. - Circonstances étiologiques	37
II. - Signes cliniques	39
III. - Signes hématologiques	39
IV. - Le myélogramme	41
V. - Etude du développement général	44
a) Etat staturo-pondéral ;	
b) Rachitisme.	
VI. - Evolution et traitement	46
CHAPITRE III. — <i>Commentaires biologiques</i>	53
I. - Métabolisme normal du tryptophane..	54
II. - Les carences en vitamine B 6.....	56
A. - Etiologie :	
a) Spontanée.	
b) Médicamenteuse.	
B. - Manifestations cliniques	56
C. - Conséquences biochimiques....	58
D. - Application de l'E.C.T. aux ané-	
mies	59
III. - L'acide anthranilique dans l'anémie de	
BLACKFAN et DIAMOND.....	61
A. - Observations antérieures	61
B. - Observation personnelle	62
C. - Mécanisme biochimique	62
CONCLUSIONS	65



Prélèvement medullaire effectué le 7-12-1960

(Photographies de M le Pr. Cabanne.)



— Chromatogramme pratiquement normal du point de vue qualitatif.
Quantitativement on note une légère hyperamino acidurie.

